

Aus der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Infektionskrankheiten im Klinikum Charlottenburg der
Freien Universität Berlin
Abteilungsleiterin: Frau Prof. Dr. med. M. Alexander

KONZENTRATIONSBESTIMMUNGEN VON LATAMOXEF
(MOXALACTAM) IM SERUM UND URIN BEI PATIENTEN
MIT LEBERZIRRHOSE UND HEPATISCH UND RENAL
GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Karl Heinz Henze
Weilbach

1984

Druck:
Kopie Print
Unter den Eichen 57
1000 Berlin 45 - Lichterfelde-W.
Telefon 030/8 31 24 82

Aus der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Infektionskrankheiten im Klinikum Charlottenburg der
Freien Universität Berlin
Abteilungsleiterin: Frau Prof. Dr. med. M. Alexander

KONZENTRATIONSBESTIMMUNGEN VON LATAMOXEF (MOXALACTAM)
IM SERUM UND URIN BEI PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE UND
HEPATISCH UND RENAL GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Karl Heinz Henze

Weilbach

Referent: Frau Prof. Dr. med. M. Alexander

Korreferent: Herr Prof. Dr. med. H. Lode

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22. August 1984

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
1.1. Definition, Ursache und Pathogenese der Leberzirrhose	5
1.1.1. Funktionsstörungen der Leber	7
1.2. Auswahl des Antibiotikums und Fragestellung	8
2. Betalactam-Antibiotika	9
2.1. Latamoxef	11
2.1.1. Chemische Bezeichnung	11
2.1.2. Struktur-Wirkungs-Beziehungen	11
2.2. Wirkungsmechanismus der Betalactam-Antibiotika	13
2.2.1. Penetrationsfähigkeit, Betalactamasestabilität, Affinität zu den Penicillin-bindenden Proteinen	16
2.2.2. Resistenzentwicklung	18
2.3. Antibakterielle Eigenschaften von Latamoxef	24
2.4. Nebenwirkungen von Latamoxef	27
3. Eigene Untersuchungen	27
3.1. Patienten	28
3.1.1. Klinische Daten der Patienten und Voruntersuchungen	33
3.2. Methodik	34
3.2.1. Konzentrationsbestimmungen mit HPLC	35
3.2.2. Technische Durchführung der HPLC	39
3.3. Versuchsdurchführung	40
4. Statistik	41
5. Ergebnisse	41
5.1. Latamoxef-Konzentrationen im Serum	46
5.2. Latamoxef-Konzentrationen im Aszites	

6.	Pharmakokinetik	50
6.1.	Ergebnisse der pharmakokinetischen Berechnungen	56
6.2	Renale und biliäre Ausscheidung	61
7.	Diskussion	65
8.	Zusammenfassung	69
9.	Literaturverzeichnis	70

1. Einleitung

Von der Leber werden im Rahmen der Entgiftungs- und Eliminationsfunktion sowie beim Gallenfarbstoff-, Eiweiß-, Fett-, Kohlehydrat-, Vitamin- und Hormonstoffwechsel eine Vielzahl von Partialfunktionen geleistet, die in nahezu alle organischen Vorgänge des Körpers eingreifen und bei pathologischen Veränderungen des Organs zu vielfältigen biochemischen Störungen und verschiedenen körperlichen Symptomen führen.

1.1. Definition, Ursache und Pathogenese der Leberzirrhose

Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine Leberzirrhose, wenn folgende vier Kriterien gegeben sind (32):

1. Leberzellnekrose mit Parenchymausfällen und zunehmendem Parenchymschwund;
2. Quantitative Vermehrung von (reparativem) Bindegewebe mit parenchymabschnürender und demarkierender Septumbildung sowie Ausbildung von Pseudolobuli;
3. Hyperplastische, klein- bis grobknotige Parenchymregeneration mit Zellatypien;

4. Verwerfung und Umbau der Lappenarchitektur mit anarchischen epithelialen Wachstumsmerkmalen, Zerstörung der vaskulär-lobulären Funktionseinheit mit der Folge verschiedenartigster Devitalisierung des Parenchyms.

Das fortgesetzte Einwirken der Noxe, die eine chronische Lebererkrankung auslöst, der pseudolobuläre Umbau mit Störung der Mikrozirkulation sowie die besonderen Eigenschaften des neugebildeten Bindegewebes führen dazu, daß eine Leberzirrhose nicht mehr rückbildungsfähig ist und somit eine andauernde Funktionseinschränkung des Organs mit entsprechender Symptomatik vorliegt.

Unter den klinischen Klassifizierungen der Leberzirrhose sind solche, die auf vermuteten ätiologischen Faktoren beruhen, allgemein anerkannt.

Einteilung nach Ursache und Pathogenese der Leberzirrhose nach THALER (161):

1. Hepatitische Zirrhose
 - a) nach akuter Hepatitis
 - b) bei leichter chronisch-aggressiver Hepatitis
 - c) bei schwerer chronisch-aggressiver Hepatitis
2. Alkoholische Zirrhose
3. Biliäre Zirrhose
4. Stauungszirrhose
5. Seltene, ätiologisch definierte Zirrhosen
6. Kryptogene Zirrhosen

Andere Ursachen, wie z. B. chronische Cholestase, Morbus Wilson sowie andere angeborene Stoffwechseldefekte dürften klinisch kaum ins Gewicht fallen.

1.1.1. Funktionsstörungen der Leber

Unabhängig davon ist die Leber bei vielen primär extrahepatischen und bei vielen systemischen Infektionskrankheiten in wechselndem Ausmaß mitbeteiligt. Die Faktoren sind mannigfaltig (33):

1. Die Leber ist das größte viszerale Organ des Körpers, das schon allein aufgrund der topographischen Lage zum Darmrohr eine Art "Filterfunktion" zu übernehmen hat.
2. Die Leber hat eine doppelte Blutversorgung, die es ermöglicht, daß Krankheitserreger und Toxine bzw. andere Schadstoffe, sowohl über die arterielle Systemzirkulation als auch über die Pfortaderquellgebiete aus dem intestinalen Eintrittsort in konzentrierter Form dorthin gelangen kann.
3. Architektur und gewebstypischer Aufbau des Leberläppchens mit abwehrkompetenten, ortsständigen mesenchymalen retikulohistiozytären Zellelementen am sinusoidalen Blutufer bedingen einen ersten und unmittelbaren Kontakt mit den hämatogen antransportierten Fremdstoffen und Erregern.

Bei dekompensierter Leberzirrhose konnte bei 63 bis 79 % ein positiver Endotoxinnachweis erbracht werden (79, 80, 124, 176). Dabei wird angenommen, daß von den absorbierten gramnegativen Bakterien diese selbst oder deren Endotoxine infolge einer gestörten Klärfunktion des RES in die systemische Zirkulation gelangen. Zusätzlich wird durch die Entwicklung der portosystemischen Kollateralen ein Teil des aus dem Splanchnikusgebiet stammenden Blutes unter Umgehung der Leber direkt in den allgemeinen Kreislauf zurückgeführt. Damit gelangen zahlreiche toxische Produkte aus dem mesenterialen Quellgebiet direkt in den großen Kreislauf, ohne vorher im Sinne eines "spill over phänomenon" in der Leber metabolisiert oder entgiftet worden zu sein (14, 15, 98, 120).

Ein lymphogener Bypass des Leber-RES, wie z. B. bei der Leberzirrhose über den Aszites und die epigastri-schen, das Peritoneum venös drainierenden Gefäße ist ebenfalls zu diskutieren. Im Aszites von Patienten mit Leberzirrhose konnten Endotoxine nachgewiesen werden (79, 80, 123).

1.2. Auswahl des Antibiotikums und Fragestellung

Häufig kennt man nach der klinischen Diagnosestellung einer Sepsis weder den Erreger noch dessen Empfindlichkeit gegenüber den verschiedenen Antibiotika. Deshalb muß zunächst mit einer ungezielten Therapie begonnen werden, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der verschiedenen Erreger mitberücksichtigt.

Es wird daher ein Antibiotikum einzusetzen sein, das vor allem gegen gramnegative Bakterien wirksam ist und außerdem möglichst ohne Metabolisierung überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, also weitgehend unabhängig von dem Funktionszustand der Leber ist. Außerdem muß bei schweren, insbesondere abdominellen Infektionen (158) mit Anaerobiern gerechnet werden (110), so daß das Antibiotikum auch gegen diese Erreger wirksam sein sollte.

Aufgrund seiner pharmakokinetischen und mikrobiellen Eigenschaften erfüllt Latamoxef weitestgehend diese Voraussetzungen.

Es ist bisher nicht hinreichend geklärt, ob Latamoxef bei Patienten mit Leberzirrhose und normaler Nierenfunktion in der angegebenen Dosierung verabreicht werden kann.

Ziel der Untersuchung war die Beantwortung der Frage, ob aufgrund von pharmakokinetischen Parametern bei den Patienten Therapieänderungen erforderlich werden könnten.

2. Betalactam-Antibiotika

Bereits 1945 entdeckte BROTZU (17) einen Cephalosporinpilzstamm, in dessen Nährmedium sich antibakterielle Aktivität nachweisen ließ. 1948 isolierte die Arbeitsgruppe um ABRAHAM (1, 121) drei antibakteriell wirksame Verbindungen aus dem Nährboden des Fadenpilzes, dessen interessanter Bestandteil Cephalosporin C genannt wurde. 1961 gelang

der Arbeitsgruppe um CHAUVETTE, FLYNN, JACKSON et al. (22) die semisynthetische Verbesserung des penicillin-ähnlichen Naturstoffes. Seitdem steht die 7-Aminocephalosporan-Säure (7-ACS) als Syntheseausgangsstoff zur Verfügung.

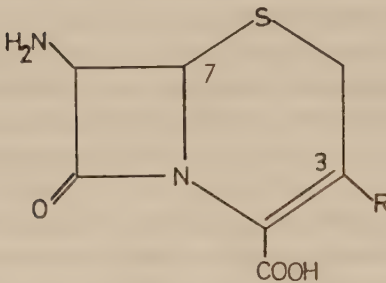


Abb. 1: Struktur der 7-Aminocephalosporan-Säure

Die Cephalosporine lassen sich nach chemischer Struktur, Anwendungsmöglichkeiten und historischen Daten einteilen. Durch Substitution am 7-Aminocephalosporan-Ring sind eine Vielfalt von Derivaten entstanden.

2.1. Latamoxef

Latamoxef (Lamoxactam-Dinatrium) ist ein halbsynthetisches Oxa-Betalactam-Antibiotikum, das eine enge Beziehung zu den Cephalosporinen aufweist und bei dem im Grundgerüst der 7-Aminocephalosporansäure ein Schwefelatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt wurde. Es gehört historisch und funktionell gesehen zu den Betalactam-Antibiotika der dritten Generation.

2.1.1. Chemische Bezeichnung

Dinatrium - (6R, 7R) - 7 - (2-Carboxylato - 2 - (4-hydroxyphenyl) acetamido) - 7 - methoxy - 3 - (1-methyl - 5 - tetrazolylthiomethyl) - 8 - oxo - 5 - oxa - 1 - azabicyclo (4.2.0.) oct - 2 - en - 2 - carboxylat.

Summenformel: $C_{20}H_{18}N_6O_9SNa_2$

Molekulargewicht: 564,5 (Dinatriumsalz)
520,5 (freie Säure)

pH-Wert: 5,5 - 6,5 (10%ige wässrige Lösung)

2.1.2. Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Bestimmte Eigenschaften von Latamoxef sind durch verschiedene funktionelle Gruppen zu erklären (148):

7-Methoxy-Gruppe

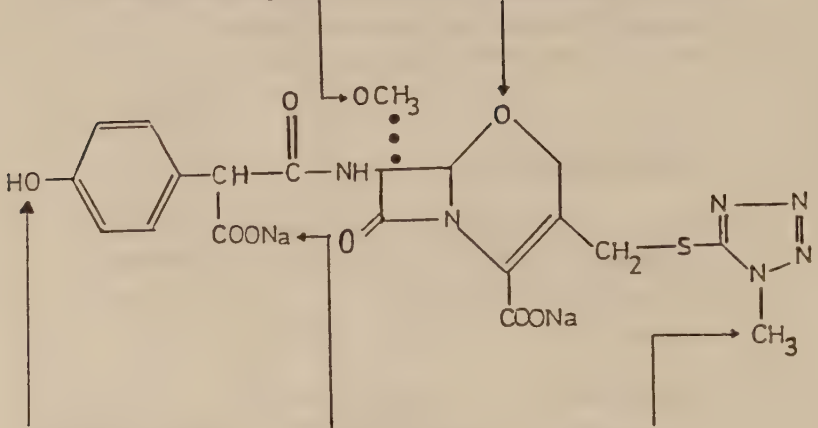
- Beta-Lactamase-Stabilität (P-ase)
Hemmung (C-ase)

- Aktivität gegen *Serratia* und *Bacteroides fragilis*

Oxa-Cephem-Gruppe

- Aktivitätsverstärkung

- Begrenzung der Proteinbindung



p-Hydroxy-Gruppe

- Erhöhung der Serumkonzentration
- Verlängerung der Halbwertszeit
- Verstärkung der Stabilität
- Verbesserung der in-vivo-Wirksamkeit

Carboxyl-Gruppe

- Aktivität gegen *Pseudomonas*
- Erweiterung des gramnegativen Wirkungsspektrums
- Beta-Lactamase-Stabilität (C-ase)

Tetrazolring

- Verstärkung der Aktivität gegen gramnegative Keime
- keine Metabolisierung
- Alkohol-Intoleranz

Abb.: 2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Moxalactam

2.2. Wirkungsmechanismus der Betalactam-Antibiotika

Wie alle anderen Betalactam-Antibiotika hemmt Latamoxef den Aufbau des Peptidoglykangerüsts der Bakterienzellwand.

2.2.1. Penetrationsfähigkeit, Betalactamasestabilität, Affinität zu den Penicillin-bindenden Proteinen

Um an den Ort ihrer Wirkung zu gelangen, müssen die Cephalosporine die Bakterienwand durchdringen. Im Idealfall erreicht ein effektives Antibiotikum sein Ziel intakt und unverändert und bindet an seinen Rezeptor mit dem Resultat, daß die Bakterienzelle ihre Lebensfähigkeit verliert. Dabei ist die unterschiedliche Zellwandstruktur bei grampositiven und gramnegativen Bakterien zu unterscheiden.

Bei grampositiven Bakterien besteht die Zellwand aus mehreren Lagen Peptidoglykan und Teichonsäuren, die an das Peptidoglykan kovalent gebunden sind. Eine Mureinschicht gibt der Bakterienzelle mechanische Festigkeit und Elastizität. In grampositiven Zellen liegen bis zu 25 Mureinschichten übereinander und in dieser Schicht werden die Betalactamasen erzeugt, die dann in die Umgebung abgegeben werden. Diese freien Betalactamasen spalten unter Umständen den Betalactamring des Antibiotikums, so daß es bereits inaktiviert ist, bevor es an den Zielort im Bakterium gelangt ist. Die Zellwand an sich ist jedoch für kleine Moleküle wie Penicillin und die Cephalosporine keine besondere Barriere. Der Aufbau der Zellwände bei gramnegativen Bak-

terien ist wesentlich komplexer. Die Betalactamasen sind in der Bakterienzellwand lokalisiert und werden nicht in die Umgebung abgegeben.

Die Fähigkeit eines Betalactams, die äußere Membran von gramnegativen Bakterien zu durchdringen, ist abhängig von der Größe des Moleküls, den hydrophoben Eigenschaften und der Ladung (117). Die Konzentration des Betalactams im Periplasma (dem Ort der Konzentration der Zielenzyme) ist also das Produkt aus der Stabilität gegenüber den Betalactamasen und dem Permeabilitätskoeffizienten.

Die Betalactam-Antibiotika bieten wenigstens drei verschiedenen bakterieneigenen Enzymgruppen geeignete Angriffspunkte:

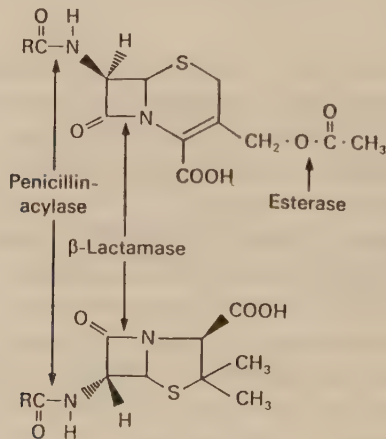


Abb. 3: Bakterielle Enzyme, die Betalactam-Antibiotika hydrolysieren nach BUSH et al. (19 a)

Die wichtigste dieser Enzymgruppen ist die Gruppe der Betalactamasen. Die Enzyme sind bei den meisten Bakterienarten nachgewiesen und die Stabilität der Betalactam-Antibiotika gegenüber diesen Enzymen ist gemessen worden.

Die Wirksamkeit des Antibiotikums ist unter anderem dabei abhängig von dem Umfang der Betalactamaseproduktion, der Induzierbarkeit der Betalactamasen und der Fähigkeit bestimmter Betalactamverbindungen, die Betalactamase zu inhibieren (117).

Ein weiterer entscheidender Faktor für die Wirksamkeit der Betalactamantibiotika ist die Affinität zu den sogenannten "Penicillin-bindenden Proteinen". Für einige der Bindeproteine hat man eine enzymatische Wirksamkeit nachweisen können (Nachweis durch elektrophoretische Auftrennung).

Protein	Funktion	Phänotypische Merkmale bei Fehlen oder bei Hemmung des Proteins	Molekulargewicht
PBP-1 A	Alternativ-Enzym für PBP-1Bs	keine sichtbare Veränderung	91.000
PBP-1 Bs	Peptidoglycan-Verknüpfungs-Enzym	Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen, letal	91.000
PBP-2	Murein-Elongation Einleitungs-Enzym	Bildung ovoider Zellen	66.000
PBP-3	Septal-Murein-synthetisierendes Enzym	Bildung filamentöser Zellen	60.000
PBP-4	D-Ala carboxypeptidase 1B	keine sichtbare Veränderung	49.000
PBP-5	D-Ala carboxypeptidase 1A	Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen	42.000
PBP-6			40.000

Tabelle 1: Eigenschaften der Penicillinbindeproteine von E. coli nach NISHIDA (122)

PBP-1A und 1B wurden als Enzyme identifiziert, die Peptidoglykan und Transglukosidase enthalten. Bindung an das 1B-Protein führt zur Lyse der Zelle. PBP-2 ist das Enzym, welches die Peptidoglykankettenverlängerung injiziert, bei Inhibition kommt es zur Bildung von ovoiden Zellen. PBP-3 ist an der Synthese der septalen Peptidoglykane beteiligt, bei Inhibition kommt es zur Bildung von filamentösen Zellen. PBP-4, 5 und 6, die als D-Alanin-Carboxypeptidase 1B und 1A identifiziert wurden scheinen bezüglich der Teilung und des Zellwachstums bei Inhibition keine Beeinflussung auszulösen.

2.2.2. Resistenzentwicklung

Die Resistenz von Erregern gegenüber Betalactam-Antibiotika ist auf drei verschiedene Mechanismen zurückzuführen:

1. Schlechte Penetrationsfähigkeit
2. Hydrolyse durch Betalactamasen
3. Fehlende oder geringe Affinität zu den Penicillin-bindenden Proteinen

(Siehe Abbildung 4, Seite 17)

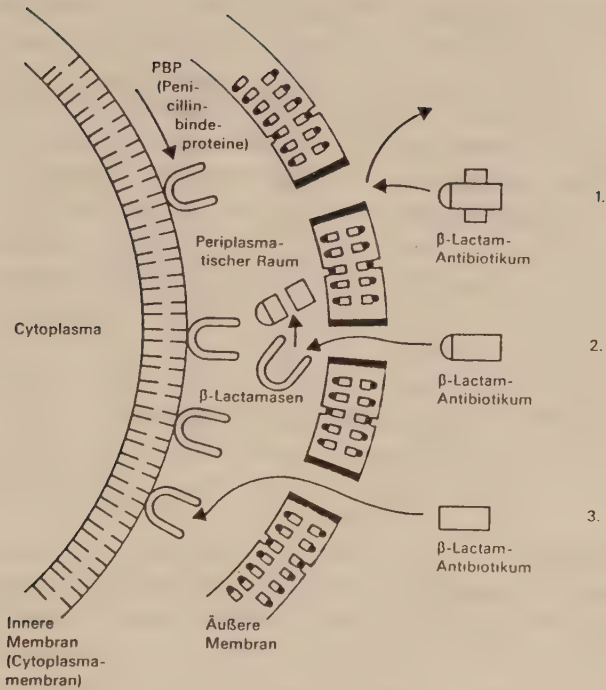


Abb. 4: Mechanismen der Resistenz von gramnegativen Erregern gegenüber Betalactam-Antibiotika nach NEU (117)

2.3. Antibakterielle Eigenschaften von Latamoxef

Latamoxef zeigt eine hohe Stabilität gegenüber einer großen Anzahl von Betalactamasen einschließlich der Cephalosporinasen.

Enzymtyp	Herkunft	Cephalo- ridin	Cefti- zoxim	Cefo- taxim	Cefoxi- tin	Lata- moxef
TEM-1	E. coli	100	0	0	0	0
TEM-2	E. coli	100	0	0	0	0
SHV-1	Klebsiella	100	0	0	0	0
OXA-1	E. coli	100	0	0	0	0
OXA-2	E. coli	100	5	5	0	0
OXA-3	E. coli	100	0	0	0	0
PSE-1	Pseudomonas aeruginosa	100	0	0	0	0
PSE-2	Ps. aeruginosa	100	10	10	0	0
PSE-3	Ps. aeruginosa	100	0	0	0	0
PSE-4	Ps. aeruginosa	100	0	0	0	0
Chromosomale Breitspektrum β-Lactamase (K 1)	Klebsiella pneumoniae	100	0	1	0	0
	Ent. cloacae	100	5	2	0	0
	Citrob. freundii	100	0	0	0	0
Chromosomale Cephalo- sporinasen	Prot. vulgaris	100	10	20	0	0
	Serratia	100	0	0	0	0
	Morganella	100	0	0	0	0
	Ps. aeruginosa	100	0	0	0	0
	Bact. fragilis	100	15	0	0	0

Tabelle 2: Stabilität von Latamoxef im Vergleich zu anderen Cephalosporinen gegenüber den wichtigsten Betalactamasen (117, 118)

Latamoxef hat eine besondere Affinität zu den Penicillin-bindenden Proteinen 1A, 1B, 3 und 4 (69, 190). Gerade in letzter Zeit ist untersucht worden, daß Latamoxef eine hohe Affinität für die Transpeptidase und / oder Carboxypeptidase von *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Serratia marcescens* hat (160).

Isolierte Bakterien werden als empfindlich gegenüber Latamoxef beurteilt, wenn die minimale Hemmkonzentration (MHK) kleiner als 16 µg/ml ist und resistent gegenüber Latamoxef bei einer MHK von mehr als 64 µg/ml. Stämme mit einer MHK von 16 - 32 µg/ml werden als mittelmäßig empfindlich bezeichnet, eine Therapie in hohen Dosen ist nicht erforderlich (9).

Bei MHK-Werten von 32 - 64 µg/ml ist für eine ausreichende Empfindlichkeit eine hohe Dosierung des Antibiotikums und eine hohe antibiotische Konzentration am Infektionsort erforderlich.

Latamoxef ist mäßiggradig wirksam gegenüber Streptokokken (35, 83) und gegen penicillinempfindliche und resistente *Staph. aureus* (178) aber nicht gegenüber methicillinresistenten *Staph. aureus* (7, 171).

Generell ist zu sagen, daß die am häufigsten verwendeten Cephalosporine bessere Wirksamkeit gegenüber grampositiven Bakterien zeigen als Latamoxef.

Hohe Konzentrationen von Latamoxef (MHK 90 % über 32 µg/ml) sind normalerweise nötig, um die meisten

Stämme von *Staph. epidermidis* zu inhibieren, wobei die penicillinempfindlichen Stämme bei geringeren Konzentrationen inhibiert werden (16, 115, 133, 170).

Die normale MHK 90 % für *Streptokokken pneumoniae* beträgt 2 µg/ml (9, 49, 50, 133).

Enterokokken - einschließlich der *Streptokokken faecalis* - sind resistent gegenüber Latamoxef (MHK mehr als 64 µg/ml), aber auch resistent gegenüber den anderen Cephalosporinen (16, 50, 133).

Gegenüber Enterobacteriaceen ist Latamoxef generell vergleichbar in seiner Wirksamkeit mit Cefotaxim und wirksamer als Cefoperazon und Cefuroxim (26, 37, 115, 136, 149). Die MHK 90 % für gentamicin-empfindliche und resistente Stämme ist normalerweise unter 8 µg/ml (28, 41, 59, 164) und Latamoxef in vitro meist wirksamer als Aminoglykoside (16, 29, 75, 91, 100, 133, 134, 169).

Latamoxef entfaltet ein weites Spektrum von antibiotischer Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien. Die MHK 90 % von *E. coli*, *Klebsiella*-Arten, indolpositiven und indolnegativen *Proteus*-Stämmen und *Morganella morganii* ist weniger als 1 µg/ml.

Neisseria gonorrhoe (einschl. der betalactamaseproduzierenden Stämme), *Citrobacter*- und *Salmonella*-Arten sind in hohem Maße empfindlich gegenüber Latamoxef (9, 49, 59, 61, 138).

Erreger	MOX	CPZ	CTX	CFD	CFX	CFU *)
	-	MHK 90 % (µg/ml)				-
<i>E. coli</i>	1,0	16,0	2,0	8,0	32,0	32,0
<i>Klebsiella</i>	0,5	128,0	0,25	1,0	16,0	64,0
<i>Enterobacter</i>	4,0	16,0	4,0	16,0	> 128,0	128,0
<i>Serr. marcescens</i>	4,0	16,0	2,0	0,5	128,0	> 128,0
<i>Proteus mirabilis</i>	0,12	64,0	0,12	0,5	16,0	32,0
<i>Proteus vulgaris</i>	0,12	8,0	2,0	0,12	2,0	> 128,0
<i>Prov. rettgeri</i>	0,12	16,0	0,12	1,0	16,0	32,0
<i>Prov. stuartii</i>	0,06	16,0	1,0	2,0	2,0	32,0
<i>Morg. morganii</i>	0,12	4,0	0,5	0,5	16,0	64,0

*) MOX = Moxalactam, CPZ = Cefoperazon,
 CTX = Cefotaxim, CFD = Ceftazidim,
 CFX = Cefoxitin, CFU = Cefuroxim

Tabelle 3: In vitro Aktivität von Moxalactam und anderen Cephalosporinen gegenüber cephalotin-resistenten Enterobacteriaceen nach VERBIST (169)

Einer der wesentlichsten Fortschritte in der Therapie mit neueren Cephalosporinen ist die Wirksamkeit gegenüber den Pseudomonasarten (94). Die meisten MHK 90 %-Werte schwanken zwischen 4 und 64 µg/ml.

Autor	Latamoxef		Cefoperazon		Cefotaxim	
	-	MHK 50 %	und	90 %	(µg/ml)	-
APPELBAUM et al. (4)	4	8	4	4	8	16
BRODEY et al. (16)	32	64	4	32	-	-
CORRADO (24)	8	32	4	8	8	32
FU und NEU (38)	12	> 100	3	12	12	50
HALL et al. (49)	16	32	4	16	16	128
KURTZ (73)	16	> 32	8	32	> 32	> 32
LANG et al. (75)	16	64	4	32	16	64
MARTINEZ-BELTRAN et al. (100)	32	64	4	16	16	64
TRAGER et al. (164)	16	64	8	16	32	64
VERBIST (169)	16	64	4	128	16	64
WILLIAMS und WILLIAMS (175)	8-16	64	2-4	16-32	8-16	128
WOOLFREY et al. (186)	25	50	6	12	25	100

Tabelle 4: In-vitro Aktivität von Latamoxef, Cefoperazon und Cefotaxim gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*

Normalerweise ist Latamoxef in-vitro weniger wirksam gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* als Cefoperazon, Cefsulodin, Tobramycin, Ceftazidim, Gentamicin, Amikacin, Piperacillin und Azlocillin (16, 26, 50, 75, 82, 85, 100, 115, 175) vergleichbar mit Cefotaxim und Ticarcillin (26, 184, 192) und wirksamer als Carbenicillin und Mezlocillin (26, 192).

Neisseria meningitidis ist ebenfalls sehr empfindlich gegenüber Latamoxef - Inhibition bei 0,008 µg/ml - (144, 169). Hohe Wirksamkeit besteht ebenfalls gegenüber Shigellenarten (33, 41, 59, 100, 168) sowie gegen *Yersinia enterocolitica* (100, 168).

Latamoxef erweist sich als wirksam gegenüber *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* und *Clostridium perfringens* und anaeroben Kokken. Die MHK 90 % für *Bacteroides fragilis* (einschl. *B. ovatus*, *B. vulgatus*) variiert in großer Breite (8 - 64 µg/ml) (25, 57, 59, 95, 131, 173). Dieses ist auf methodische und geographische Unterschiede sowie auf die große Variabilität in der Empfindlichkeit der vielen Untergruppen zurückzuführen (46, 58, 95, 139). Insgesamt wurden 90 % der *B. fragilis*-Unterarten bei 6 µg/ml und weniger inhibiert (18, 60, 191, 193). Cefotaxim und Cefoperazon sind normalerweise weniger wirksam gegenüber *B. fragilis* (18, 25, 57), aber Clindamycin, Chloramphenicol und Metronidazol scheinen wesentlich wirksamer als Latamoxef zu sein.

Offene Studien über die Behandlung bei Patienten mit intraabdomineller Sepsis ergaben eine Erfolgsrate von 80 bis 90 % (6, 11, 20, 48, 62, 177, 184). Bei Patienten mit Peritonitis lag die Heilungsrate bei 76 - 84 % (159, 184).

In einer Studie bei älteren und unterernährten Patienten mit abdominalen Infektionen wurde festgestellt, daß Latamoxef bei einer Dosierung von 2 g alle 8 Stunden vergleichbar war mit der Wirksamkeit von Tobramycin 2 mg/kg Körpergewicht plus Clindamycin 600 mg 6-stündlich (154).

Kontrollierte Studien bei immungeschwächten Patienten mit dokumentierten Infektionen berichteten über gute Ergebnisse mit Latamoxef als Monotherapie oder in Kombination mit Aminoglykosiden (2, 8, 27). Die Behandlung von gramnegativen bakteriellen Meningitiden bei Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen zeigte gute Heilungsergebnisse (42, 65, 74, 92, 152, 166).

2.4. Nebenwirkungen von Latamoxef

Wiederholt wurde über Veränderungen der Blutgerinnung bis hin zu Blutungen berichtet (3, 10, 20, 31, 36, 54, 63, 93, 96, 99, 102, 126, 127, 150, 154, 155, 172). Unterschiedliche Formen von Gerinnungsstörungen konnten beobachtet werden (36):

1. Veränderungen, die mit Verlängerung der Prothrombinzeit, der partiellen Thromboplastinzeit, der Thrombinzeit und einer Veränderung des Fibrinogenspiegels einhergehen.
2. Verlängerung der Prothrombinzeit bei ansonsten normwertigen Gerinnungsparametern (Vitamin-K-Defizit).
3. Störungen der Thrombozyten-Aggregation.

Eine klinische Studie (155) berichtete von einem deutlichen Abfall des Quick-Wertes bei einer Therapie mit Latamoxef. Möglicherweise entsteht dieser Vitamin-K-Mangel durch die Vernichtung eines großen Teils der Darmflora durch das Antibiotikum, insbesondere dann, wenn eine normale Ernährung nicht möglich ist. Bei Patienten die normale Kost zu sich nahmen oder die durch Sondennahrung ernährt wurden, traten keine Störungen der Blutgerinnung auf (155).

Eine Normalisierung des Quick-Wertes durch intravenöse Gabe von Konakion (Dosierung abhängig von der Höhe des Quickwertes) konnte in allen Fällen erreicht werden. Prophylaktisch wird die Gabe von 10 mg Vitamin K₁ ein- bis zweimal wöchentlich empfohlen.

Allergische Nebenwirkungen sind in der Regel nicht wirkstoffspezifisch, nicht dosisabhängig und treten nur bei einzelnen Patienten auf.

Generell treten bei den Cephalosporinen allergische Reaktionen seltener auf als bei den Penicillinen (31).

Über Nebenwirkungen von Latamoxef wurde in umfangreichen Studien berichtet (z. B. 4.136 Pat. (data on file, Lilly) 3.500 (62) 250 - 500 (71, 143) einschließlich der Analyse von 280 Kindern (39, 62). Obwohl die Berichte zeigen, daß die Latamoxeftherapie bei Kindern eingeschränkt ist, bestanden die Nebenwirkungen in milden abdominellen Beschwerden (39, 67, 76, 167, 189).

Lokale Reaktionen nach intravenöser und intramuskulärer Verabreichung wurden in etwa 3 % beobachtet, machten jedoch den Abbruch der Therapie nicht erforderlich (45, 77, 83, 97). Fieberreaktionen traten bei 3 % der Patienten (einschließlich der penicillin-empfindlichen) auf und waren der Hauptgrund zur Unterbrechung der Behandlung.

Anaphylaktische Reaktionen wurden sehr selten beobachtet. Bei den Patienten lag eine Penicillinallergie vor (62). Ein anderer Patient war mit Immunsuppressiva und einer Kombinations-Therapie von Latamoxef und Amikacin behandelt worden (27). Generell gesehen traten bei Patienten mit Penicillin- bzw. Cephalosporinallergie gehäuft Nebenwirkungen auf (62, 105, 156).

An gastrointestinalen Nebenwirkungen überwog die Diarrhoe (ca. 1 %). In vier Fällen wurde über eine pseudomembranöse Enterocolitis publiziert (63, 163).

Eine passagere Eosinophilie wurde in etwa 2 % der Fälle beobachtet, ebenso reservible Transaminasenerhöhungen (SGOT, SGPT, AP) (62, 70, 155). Über Kreatininerhöhungen wurde bei der Kombinationstherapie von Latamoxef mit Amikacin berichtet (27).

Latamoxef erzeugt in therapeutischen Dosen keine signifikanten mikroskopischen Effekte an den renalen Zellmembranen. Erst bei hohen Dosierungen kommt es zu Veränderungen der glomerulären Ultrastruktur (87).

Cefamandol, Cefoperazon und Latamoxef tragen als gemeinsames Charakteristikum einen Methyl-Tetrazolyl-Substituenten. Deshalb muß bei Alkoholaufnahme nach Antibiotikagabe mit einem Antabuseffekt gerechnet werden (18, 21, 27, 31, 116).

Wie bei anderen Breitspektrumantibiotika kommt es zu Verschiebungen des biologischen Keimgleichgewichtes, zu Selektionen und zu Superinfektionen, insbesondere mit Enterokokken und *Pseudomonas aeruginosa*. Nach längerer Behandlung ist das Auftreten einer Candida-Sepsis möglich (20, 83, 107, 108, 127).

Dosierung (nach Herstellerempfehlung):

Erwachsene - 0,5 - 2 g alle 12 Stunden

Bei mäßig empfindlichen Erregern - 6 g/die in 2 - 3 Teil-
gaben

Bei schweren Infektionen - 200 mg/kg Körpergewicht/die

(z.B. 75 kg Körpergewicht = 15 g/die)

Neugeborene 0 - 1 Woche - 25 - 50 mg Latamoxef/kg Kör-
pergewicht alle 12 Stunden

1 - 4 Wochen - 25 - 50 mg Latamoxef/kg Kör-
pergewicht alle 8 Stunden

Kinder - 25 - 50 mg Latamoxef/kg Körpergewicht alle
6 Stunden

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Patienten

Für die Durchführung der Untersuchungen wurden Patien-
ten ermittelt, bei denen eine Leberzirrhose makroskopisch
oder histologisch durch Punktion gesichert war.

Folgende Patientengruppen wurden ausgeschlossen:

1. Gestörte Nierenfunktion, falls diese bereits längere
Zeit bekannt war (Serumkreatinin über 130 $\mu\text{mol/l}$).
2. Patienten, die nicht schriftlich einwilligten.

3. Bestehende Penicillin- oder Cephalosporinallergie.
4. Gleichzeitige Therapie mit anderen Antibiotika.

Für die Kontrollgruppe wurden hepatisch und renal gesunde Personen herangezogen.

Alle Patienten wurden ausführlich mündlich über das Medikament aufgeklärt und auf den Antabuseffekt bei Alkoholgenuß hingewiesen. Schriftliche Einerständniserklärungen wurden abgegeben.

3.1.1. Klinische Daten der Patienten und Voruntersuchungen

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über klinische Angaben der Patienten mit Leberzirrhose und Tabelle 6 der gesunden Probanden.

Folgende Laborwerte wurden für beide Gruppen ermittelt:

Natrium, Kalium, Kreatinin, Serumeisen (einschl. latente und totale Eisenbindungskapazität), SGOT, SGPT, gamma-GT, AP, Pseudocholinesterase, Amylase i.S., Lipase i.S., Quickwert, PTT, Thrombozyten, Hb, Erythrozyten, Gesamteiweiß, Elektrophorese, quantitative Immun-Elektrophorese, Ammoniak (bei hepatischer Encephalopathie).

Die Tabellen 7 - 11 zeigen die ermittelten Laborwerte bei Patienten mit Leberzirrhose. Bei der Kontrollgruppe lagen alle Laborwerte im Normbereich.

Tabelle 5: Klinische Daten über die Patienten mit Leberzirrhose

Nr.	Init.	m/w	Alter	Größe cm	Gewicht kg	Zirrhose nachge- wiesen durch	Folgezustände Komplikationen	Begleiterkrankungen
1	G.P.	m	42	173	69,75	Laparaskopie Histologie	Polyneuropathie	epileptiforme Krampf- anfälle, chron. Gastritis
2	E.J.	w	64	163	55,00	Laparaskopie	Beginnendes Leberaus- fallsroma, portale Hypertension Oesophagusvarizen	Diabetes mellitus kompensierte Herz- insuffizienz
3	G.K.	w	52	154	51,90	Laparaskopie	portale Hypertension	Diabetes mellitus
4	J.L.	w	47	171	76,00	Laparaskopie Histologie		Cholecystolithiasis Diabetes mellitus
5	I.J.	w	64	165	58,70	Laparaskopie	portale Hypertension Oesophagusvarizen Splénomegalie, Aszites	Hyperurikämie, Ulcus ventriculi
6	M.H.	w	45	158	75,00	Laparaskopie	portale Hypertension Aszites	Arterielle Durch- blutungsstörungen
7	G.M.	w	67	153	53,50	Laparaskopie Histologie	portale Hypertension	Gastritis Bronchitis
8	E.G.	w	72	160	56,70	Laparaskopie	portale Hypertension Oesophagusvarizen	Diabetes mellitus
9	G.B.	m	51	180	90,80	Klinik	Oesophagusvarizen Aszites	
Mittelwert			56	164	65,20			

Nr.	Initialien	m/w	Alter	Größe cm	Gewicht kg
1	K.-H.	m	40	185	86,5
2	H. W.	m	30	183	80,5
3	A. B.	m	31	188	100,5
4	I. B.	w	41	173	61,0
5	R. H.	w	36	169	80,0

Tabelle 6: Klinische Daten der Kontrollgruppe

Nr.	Initial.	Elektrolyte		Blutbild		Serumeisen		
		Na	K	Hb	Ery	Fe	EBK	EBK
		mmol/l		g%	Tera/l		total µmol/l	lat. µmol/l
1	G.P.	129	4,20	12,4	4,48	11,9	48,6	36,7
2	E.J.	131	4,70	13,0	3,42	27,7	29,8	2,1
3	G.K.	133	3,80	14,5	4,30	23,4	47,9	24,5
4	J.L.	132	5,20	15,1	4,83	32,4	58,7	26,3
5	I.J.	141	3,55	8,2	2,51	3,5	47,2	43,6
6	M.H.	137	3,70	11,7	3,42	5,7	34,5	28,8
7	G.M.	136	3,50	13,2	3,70	15,9	31,0	15,1
8	E.G.	134	4,10	12,0	3,82	17,1	68,7	51,6
9	G.B.	136	2,65	10,2	3,01	6,6	47,9	-

Tabelle 7: Blutwerte der Patienten mit Leberzirrhose

Nr.	Init.	E N Z Y M E							
		SGOT	SGPT	gGT	AP	PChE ^{*)}	Amylase	Kreat.	Lipase
		U/I	U/I	U/I	U/I	U/I	U/I	mg%	U/I
1	G.P.	13	11	177	253	3.909	n	0,73	n**)
2	E.J.	51	15	151	156	2.065	n	0,91	n
3	G.K.	25	11	99	195	3.725	n	0,76	n
4	J.L.	12	24	60	78	4.982	136	0,73	n
5	I.J.	11	5	40	204	2.312	n	0,87	n
6	M.H.	33	10	118	235	1.322	n	1,01	n
7	G.W.	17	8	194	189	2.545	n	0,8	337
8	E.G.	10	12	24	184	2.194	n	1,02	411
9	G.B.	113	40	164	193	2.047	n	1.22	n

*) Normalwert der Bestimmungsmethode 4.000 - 9.000 U/l

**) n = Normalwert

Tabelle 8: Blutwerte der Patienten mit Leberzirrhose

Nr.	Initial.	Gesamt- Protein g/l	Alb. %	a ₁ %	a ₂ %	β	γ	Quant. IgG g/l	Immunglobuline	
									IgA g/l	IgM g/l
1	G.P.	68,3	51	4	10	19	16	16,4	3,70	2,35
2	E.J.	89,3	34	2	8	25	31	41,1	6,83	4,81
3	G.K.	85,1	44	3	6	19	28	15,0	8,04	2,79
4	J.L.	82,8	58	4	9	16	13	16,2	3,95	2,70
5	I.J.	65,6	50	6	12	15	11	16,8	4,18	1,94
6	M.H.	65,7	30	5	11	13	41	26,9	5,74	7,03
7	G.H.	68,7	47	3	12	16	22	16,20	4,35	2,79
8	E.G.	71,5	44	3	8	18	27	22,6	9,24	1,78
9	G.B.	68,5	42	2	11	14	31	21,9	17,40	3,26

Tabelle 9: Blutwerte der Patienten mit Leberzirrhose

Nr.	Init.	Bilirubin μmol/l	Cholesterin mmol/l	Triglyderide mmol/l	Harnsäure μmol/l
1	G.P.	n	4,26	1,37	290
2	E.J.	92,8	7,47	0,61	327
3	G.K.	24,9	3,96	1,82	188
4	J.L.	n	5,02	1,02	286
5	I.J.	n	3,17	1,01	309
6	M.H.	165,0	3,34	1,56	182
7	G.M.	n	4,13	2,76	339
8	E.G.	31,2	2,53	2,02	396
9	G.B.	101,0	3,21	1,35	266

Tabelle 10: Blutwerte der Patienten mit Leberzirrhose

Nr.	Init.	Blutgerinnung TPZ %	PTT sec	Thrombozyten Giga/l	NH ₃ μmol/l
1	G.P.	91	32,0	120	n
2	E.J.	50	38,3	130	88
3	G.K.	83	30,8	50	n
4	J.L.	100	30,7	130	n
5	I.J.	60	48,4	240	n
6	M.H.	59	57,0	225	64
7	G.M.	62	27,9	101	n
8	E.G.	77	36,7	185	84
9	G.B.	37	32,0	51	-

Tabelle 11: Blutwerte der Patienten mit Leberzirrhose

3.2. Methodik

Zur Bestimmung von Antibiotika-Konzentrationen können verschiedene Methoden angewandt werden.

a) Mikrobiologische Methoden

Die mikrobiologischen Methoden arbeiten nach dem Prinzip der Hemmung des Bakterienwachstums durch zugegebene Antibiotika. Diese Hemmung zeigt sich je nach Versuchsanordnung und Testbakterium als fehlende Trübung (Reihenverdünnungsversuch, Dilutionstest), als Verfärbung von Indikatoren oder meßbare Veränderungen anderer Parameter, wie pH-Wert (modifizierte bunte Reihe) oder als Hemmhof beim Agardiffusionstest (9, 12, 86, 114, 141).

Tabelle 12 zeigt eine Übersicht über die mit dieser Methode gemessenen Konzentrationen von Latamoxef im Serum.

b) Radioimmunoassay und Enzymimmunoassay

Das Prinzip des Radioimmunoassay besteht darin, daß bei Tieren (Kaninchen, Schafe) spezifische Antikörper gegen bestimmte Arzneimittel gezüchtet werden. In einem in-vitro-Test wird das in der zu untersuchenden Lösung enthaltene Medikament gleichzeitig mit einer bestimmten Menge des radioaktiv markierten Pharmakons und dem spezifischen Antikörper inkubiert. In Abhängigkeit von der in der biologischen Probe vorhandenen Arzneimittelkonzentration wird entsprechend viel oder wenig radioaktive Substanz vom Antikörper gebunden.

In einem zweiten Schritt wird dann das gebundene und freie radioaktive Material getrennt.

Nach einem ähnlichen Prinzip arbeitet der Enzymimmunoassay (EMIT). Hier wird anstelle des radioaktiv markierten Arzneimittels ein enzymmarkierter Wirkstoff eingesetzt und am Schluß gibt eine photometrische Enzymaktivitätsmessung Aufschluß über die Arzneimittelkonzentration.

3.2.1. Konzentrationsbestimmungen mit HPLC

Bei diesen Methoden muß zuerst das zu messende Arzneimittel bzw. dessen Metaboliten aus dem biologischen Material extrahiert werden.

Die Methode der HPLC "high-performance (or pressure) liquid chromatography" ist eine Weiterentwicklung der Flüssigkeitschromatographie. In der Flüssigkeitschromatographie trägt ein flüssiges Lösungsmittel (mobile Phase) die Mischung, die zu trennen ist, über eine immobilisierte (stationäre) Phase, wo die chromatographische Auftrennung stattfindet. Die mobile Phase in der HPLC wird bei hohem Druck schnell durch eine gewöhnlich hocheffiziente feinkörnige (5 - 10 µm) stationäre Phase gepreßt.

Eine Form der HPLC, bekannt als "reverse-phase-chromatography" benutzt eine nicht polare stationäre Phase (gewöhnlich funktionelle Gruppen, die an Kieselerde gebunden sind) und eine polare mobile wässrige Phase (174). Dieses Verfahren bietet sich hauptsächlich für die Analysen von Körperflüssigkeiten an, da diese direkt in den Chromatographen gegeben werden können.

Der Hauptfortschritt der HPLC gegenüber der konventionellen Chromatographie ist eine bessere Trennung, kürzere Analysezeiten, außergewöhnlich gute Präzision, Reproduzierbarkeit und Sensitivität (174).

Im Vergleich der Methoden (HPLC und Bioassay) hat die HPLC-Überlegenheit in Hinsicht auf Genauigkeit, Präzision, benötigte Probenmenge (50 µl Plasma, 25 µl Urin) und Geschwindigkeit (Übernachtbebrütung nicht nötig).

Die HPLC mißt chemische Daseinsformen (Konzentrationen), während die mikrobiologischen Methoden die totale antimikrobiologische Aktivität messen (104). Aus den genannten Gründen wurden die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit mit der HPLC-Methode durchgeführt, und zwar mit Hilfe des reverse-phase-systems.

Tabelle 13 zeigt eine Übersicht über die mit HPLC ermittelten Serum-Konzentrationen von Latamoxef.

3.2.2. Technische Durchführung der HPLC *)

Folgende Geräteeinheit wurde verwendet:

Pumpensystem (Firma Waters) Reodyne, Photometer und Schreiber (Firma Milton-Roy). Lichrosorb C - 8 Säulen (25 cm, Korngröße 5 µm). Die Wellenlänge war entsprechend dem UV-Absorptionsmaximum für Latamoxef 268 nm. Die Flußgeschwindigkeit betrug 1,5 ml/min, der wirksame

*) Die Untersuchungen wurden durchgeführt im Klinikum der Christian-Albrechts-Universität Kiel, Abt. Med. Mikrobiologie, Medizinaluntersuchungsamt, Direktor Prof. Dr. U. Ullmann

Druck war bei 3.700 psi. Das Fließmittel bestand aus Amoniumhydrogenphosphat (0,01 M, pH 7,0) : Methanol im Verhältnis 90 : 10 v/v.

Für die Seren wurde als Fällungsreagenz Perchlorsäure (5 %) : Methanol im Verhältnis 20 : 10 v/v verwendet. 0,5 ml Serum wurde tropfenweise in 0,25 ml eisgekühltes Fällungsreagenz gegeben, im Vortexmixer intensiv durchmischt und bei 4.000 RPM zentrifugiert. Die Probenmenge betrug 20 µl.

Die Urinproben wurden 5 Minuten bei 10.000 RPM (5° C) zentrifugiert.

Der Aszites wurde steril filtriert und in 20 µl-Menge über das entsprechende Säulensystem gegeben. Notwendige Verdünnungen erfolgten mit dem Fließmittel. Eichkurven wurden für R- und S-Epimere in Serum, Urin und Aszites getrennt erstellt. Untere Nachweisgrenzen: 1,0 µg für Plasma und 5 - 10 µg für Urin bzw. Aszites.

Patienten	Dosis mg	Appli- kations- art	Maximale Serum- Konzentration µg/ml	Autoren
Gesunde Erwachsene	500	i.m.	17,8 - 23,6	72, 146, 157
Gesunde Erwachsene	1.000	i.m.	23 - 52	103, 128, 151, 153
Gesunde Erwachsene	1.000	i.v. Bolus	95,6	162
Gesunde Erwachsene	1.000	i.v. Bolus	101,1	180
Gesunde Erwachsene	1.000	i.v. Bolus	95,5	66
Gesunde Erwachsene	2.000	i.v. 5 min	187,0	89
Gesunde Erwachsene	1.000	i.v. 20 min	70,7	128
Gesunde Erwachsene	1.000	i.v. 30 min	59 - 68	103, 130, 151
Gesunde Erwachsene	1.000	i.v. 60 min	72,0	142
Gesunde Erwachsene	2.000	i.v. 30 min	89,0	130
Gesunde Erwachsene	2.000	i.v. 60 min	134,0	142
Carcinom-Patienten	500	i.v. 5 min	42,0	34
Carcinom-Patienten	1.000	i.v. 15 min	63,9	34
Carcinom-Patienten	2.000	i.v. 15 min	125,1	34

Tabelle 12: Serumkonzentrationen von Latamoxef, die mit Bioassay ermittelt wurden

Patienten	Dosis mg	Appli- kations- art	Maximale Serum- Konzentration µg/ml	Autoren
Kinder unter 1 Jahr	50 mg kg/KG	i.v. Bolus	114	140
Kinder über 1 Jahr	50 mg kg/KG	i.v. Bolus	267	140
Kinder 7 Ta- ge - 1 Jahr	50 mg kg/KG 8 stdl.	i.v. 3 Tage Therapie	225	140
Gesunde Erwachsene	2.000	i.v. Bolus	210	88,89
Gesunde Erwachsene	500	i.v. Bolus	63,3	88, 89
Gesunde Erwachsene	1.000	i.v. Bolus	120	88, 89
Gesunde Erwachsene	10 mg kg/KG	i.v. Bolus	55	132
Gesunde Erwachsene	10 mg kg/KG	i.m.	17,7	132

Tabelle 13: Serum-Konzentrationen von Latamoxef, die mit HPLC ermittelt wurden

3.3. Versuchsdurchführung

Nach vorliegender Einverständniserklärung des Patienten wurde das Körpergewicht festgestellt und die zu verabreichende Latamoxefmenge berechnet.

Bezugsmenge: 2.000 mg auf 75 kg/Körpergewicht.

Anschließend erfolgten die Blutentnahmen für die Laboruntersuchungen. Nach Abnahme von Leerproben in Blut und Urin wurde 1 g Latamoxef mit 10 ml Aqua bidest aufgelöst und die errechnete Menge des Antibiotikums über eine Braunüle oder durch direkte Gefäßpunktion intravenös in 5 Minuten (nach Stoppuhr) injiziert.

Das Ende der Injektion war Nullpunkt des Berechnungszeitraumes für die Blutentnahmen zur Bestimmung der pharmakokinetischen Untersuchungen. Die Blutentnahmen erfolgten nach 0,17, 0,33, 0,5 - 1, 2, 3, 4, 6 und 8 Stunden nach Injektionsende auf der kontralateralen Seite durch Venenpunktion oder Braunüle. Es wurden jeweils 7 - 8 ml Blut entnommen, in ein Glasröhrchen gegeben und ca. 15 Minuten bei Raumtemperatur gerinnen lassen. Anschließend wurde mit 3.500 Umdrehungen für 8 - 10 Minuten zentrifugiert (Hettig-Zentrifuge) und der Überstand abpipettiert, in ein gekennzeichnetes Röhrchen gegeben und anschließend bei - 20° C und später bei - 80° C aufbewahrt.

Bei Patienten mit Aszites erfolgte die Punktion des Aszites nach 0,5, 1, 3 und 8 Stunden.

Der Urin wurde über eine Periode von 8 Stunden gesammelt, die Menge registriert und das spezifische Gewicht

bestimmt. Anschließend wurden je 10 ml bei - 20° C und später bei - 80° C eingefroren, und zwar unverdünnter Urin, sowie Urin mit Phosphatpuffer (pH 6,5) im Verhältnis 1 : 10 und 1 : 100. Die Stabilität von Latamoxef in Körperflüssigkeiten wurde von verschiedenen Autoren geprüft (204, 181). Bei - 72° C war eine Konzentrationsabnahme über Monate nicht nachweisbar.

4. Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde der MANN-WHITNEY-TEST herangezogen, auch bekannt unter dem Namen U-Test. Er enthält den Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben*).

Ein Unterschied wurde dann als signifikant bezeichnet, wenn die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit unterhalb 0,05 lag (95 %-Niveau).

*) Die Berechnungen erfolgten am WANG 2200 PCS - Rechner im Institut für medizinische Statistik an der Freien Universität Berlin, Leitung Prof. Dr. Dr. G. Fuchs.

5. Ergebnisse

Nach der vorbeschriebenen Methode wurden die Serum- und Aszites-Konzentrationen von Latamoxef bestimmt.

5.1. Latamoxef-Konzentrationen im Serum

Latamoxef existiert in zwei epimeren Formen, R und S. Das Verhältnis von R : S im Serum ist etwa 45 : 55 (181). Die Tabellen 14 und 15 zeigen die gemessenen Serumkonzentrationen bei Patienten mit Leberzirrhose und bei gesunden Probanden.

Abbildung 5 zeigt die graphische Darstellung der mittleren Serumkonzentrationen für beide Gruppen.

Die Serumkonzentrationen von Latamoxef 10' nach Beendigung der Injektion waren bei den Patienten mit Leberzirrhose signifikant niedriger als bei den gesunden Probanden ($p < 0,05$).

Anderen publizierten Angaben zufolge ist bei gesunden Patienten keine oder nur eine geringe Kumulation von Latamoxef nach intramuskulärer Gabe von 0,5 bis 1,0 g alle 8 oder 12 Stunden zu erwarten (103, 146). Wiederholte intravenöse Infusionen über 30 Minuten alle 8 Stunden bei Patienten mit wechselnd stark ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion ergaben maximale Plasmakonzentrationen von 7 - 30 µg/ml (40, 42).

Infusionen von 3 g alle 8 Stunden zeigten Maximal-Konzentrationen von 214 µg/ml und Durchschnitts-Konzentrationen von 29 µg/ml (42).

Die mittlere Plasma-Konzentration nach i. m. Injektion bei Kindern zwischen 4 Wochen und 16 Jahren ist vergleichbar mit der mittleren Plasma-Konzentration von Erwachsenen (5, 67, 111, 135, 188). Es bestehen jedoch Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern (5, 67, 111, 135, 140, 152, 188).

In vergleichenden Studien zwischen Latamoxef und anderen Cephalosporinen der dritten Generation sind die Plasma-Konzentrationen nach intravenöser Injektion höher als bei Cefotaxim, vergleichbar mit Cefsulodin und niedriger als die von Cefoperazon und Ceftriaxon (119).

Gleichzeitige Gabe von Probenecid hatte keine signifikante Wirkung auf die Plasma-Konzentrationen von Latamoxef (30, 72, 89, 147).

Nr.	Initial.	Zeit nach i.v.-Gabe (min)	K o n z e n t r a t i o n (µg/ml)								
			10	20	30	60	120	180	240	360	480
1	G.P.	R-Epimer	47,5	n*)	37,0	31,5	23,0	17,5	17,5	8,5	5,5
		S-Epimer	48,5		40,0	33,0	25,5	19,5	19,0	9,5	6,0
		Gesamt	96,0		77,0	64,5	48,5	37,0	36,5	18,0	11,5
2	E.J.	R-Epimer	45,1	36,0	26,6	28,6	18,0	17,0	6,5	4,4	2,5
		S-Epimer	47,4	37,0	25,4	26,4	18,0	17,0	8,0	5,6	4,0
		Gesamt	92,5	73,0	52,0	55,0	36,0	34,0	14,5	10,0	6,5
3	G.K.	R-Epimer	32,0	29,1	26,5	20,5	12,6	9,0	7,5	3,5	2,0
		S-Epimer	35,0	31,4	29,0	22,5	12,4	8,5	7,0	4,0	2,5
		Gesamt	67,0	60,5	55,5	43,0	25,0	17,5	14,5	7,5	4,5
4	J.L.	R-Epimer	56,0	53,5	38,0	29,2	18,9	11,3	8,0	2,5	n
		S-Epimer	57,0	58,5	39,5	31,3	20,1	12,2	8,5	3,5	
		Gesamt	113,0	112,0	77,5	60,5	39,0	23,5	16,5	6,0	
5	I.J.	R-Epimer	49,4		43,4		24,0	17,4	12,6	11,25	7,9
		S-Epimer	47,6	n	41,7	n	25,0	17,1	14,4	10,5	8,6
		Gesamt	97,0		85,1		49,0	34,5	27,0	21,75	16,5
6	M.H.	R-Epimer	40,0		36,9	29,8	19,6	13,5	11,0	5,9	1,9
		S-Epimer	40,5	n	35,6	29,7	20,9	15,5	12,5	7,1	4,6
		Gesamt	80,5		72,5	59,5	40,5	29,0	23,5	13,0	6,5
7	G.M.	R-Epimer	46,3	41,1	34,5	29,0	19,5	14,0	9,0	3,9	
		S-Epimer	46,2	41,4	34,0	32,0	23,0	15,5	12,5	7,1	n
		Gesamt	92,5	82,5	68,5	61,0	42,5	29,5	21,5	11,0	
8	E.G.	R-Epimer	35,5	30,4	26,0	21,0	16,5	13,5	12,5	8,0	4,9
		S-Epimer	38,5	33,6	29,0	24,0	19,0	16,0	15,0	10,5	6,6
		Gesamt	74,0	64,0	55,0	45,0	35,5	29,5	27,5	18,5	11,5
9	G.B.	R-Epimer	40,5	34,5	32,6	23,5	15,7	9,5	8,5		
		S-Epimer	43,0	37,0	34,4	25,0	15,3	12,0	9,5	n	n
		Gesamt	83,5	71,5	67,0	48,5	31,0	21,5	18,0		
Mittelwert			88,4	77,2	67,7	54,6	38,5	28,4	22,1	13,2	9,5
Standardabweichung ±			13,7	18,6	11,5	8,1	7,7	6,4	7,0	5,6	4,4

*) nicht berechnet

Tabelle 14: Serumkonzentrationen von Latamoxef bei Patienten mit
Leberzirrhose

Nr.	Init.	Zeit nach i.v.-Gabe (min)	10	20	30	60	120	180	240	360	480	
			K o n z e n t r a t i o n (µg/ml)									
			-									-
1	K.H.	R-Epimer	50,5	42,5	37,9	28,1	17,9	13,5	9,0	4,5	1,5	
		S-Epimer	51,0	42,5	37,6	28,4	19,1	16,0	11,5	7,0	5,5	
		Gesamt	101,5	85,0	75,5	56,5	37,0	29,5	20,5	11,5	7,0	
2	H.W.	R-Epimer	53,4	42,0	36,5	28,1	17,9	10,1	6,5	3,5	1,0	
		S-Epimer	49,6	40,0	34,5	27,4	19,1	11,4	8,5	6,0	3,5	
		Gesamt	103,0	82,0	71,0	55,5	37,0	21,5	15,0	9,5	4,5	
3	A.B.	R-Epimer	62,8	51,0	43,5	31,4	20,5	13,5	9,5	4,0	1,2	
		S-Epimer	59,7	49,0	42,5	31,6	21,25	15,0	11,0	6,5	4,3	
		Gesamt	122,5	100,0	86,0	63,0	41,75	28,5	20,5	10,5	5,5	
4	I.B.	R-Epimer	50,0	34,5	32,0	25,0	17,0	11,1	6,5	3,0	0,25	
		S-Epimer	51,5	35,0	32,0	25,0	18,0	12,9	8,5	5,0	3,25	
		Gesamt	101,5	69,5	64,0	50,0	35,0	24,0	15,0	8,0	3,5	
5	R.H.	R-Epimer	51,6	37,5	33,5	22,0	14,8	9,5	4,9	1,25	n*)	
		S-Epimer	51,9	37,0	33,5	22,5	16,0	11,0	7,1	4,0		
		Gesamt	103,5	74,5	67,0	44,5	30,8	20,5	12,0	5,25		
Mittelwert			106,4	82,2	72,7	53,9	36,3	24,8	16,6	8,9	5,1	
Standard- abweichung ±			9,0	11,0	6,9	3,9	4,0	4,0	3,7	2,4	1,4	

*) nicht berechnet

Tabelle 15: Serumkonzentrationen von Latamoxef bei gesunden Probanden

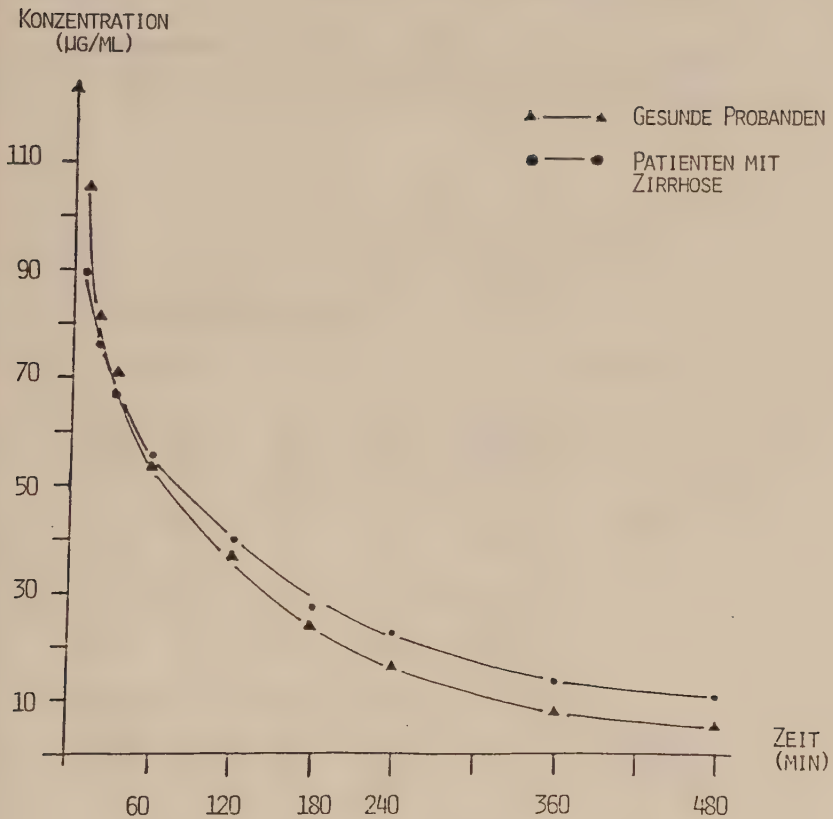


Abbildung 5: Mittlere Serumkonzentrationen von Latamoxef bei Patienten mit Leberzirrhose und gesunden Probanden.

5.2. Latamoxef-Konzentrationen im Aszites

Tabelle 16 zeigt die ermittelten Latamoxef-Konzentrationen im Aszites und Abbildung 6 die entsprechenden Mittelwerte.

Nr.	Initial.	Zeit nach i.v.-Gabe (min)	Konzentration (µg/ml)			
			30	60	180	480
1	I. J.	R-Epimer	2,15	3,80	4,85	5,90
		S-Epimer	2,30	4,40	5,50	6,60
		Gesamt	4,45	8,20	10,35	12,50
2	M. H.	R-Epimer	7,50	8,15	10,80	8,10
		S-Epimer	7,40	8,10	10,90	8,60
		Gesamt	14,90	16,25	21,70	16,70
3	G. B.	R-Epimer	2,10	5,00	11,20	9,30
		S-Epimer	1,80	5,15	11,90	10,00
		Gesamt	3,90	10,15	23,10	19,30
Mittelwert			7,75	11,53	18,38	16,16
Standardabweichung $\pm$			6,19	4,19	6,99	3,43

Tabelle 16: Latamoxef-Konzentrationen im Aszites

Die Maximal-Konzentration wurde 180 Minuten nach Injektionsende gemessen.

Tabelle 17 zeigt eine Übersicht über die Konzentration von Latamoxef in Körperflüssigkeiten und Geweben, sowie Tabelle 18 die Konzentrationen in der Galle.

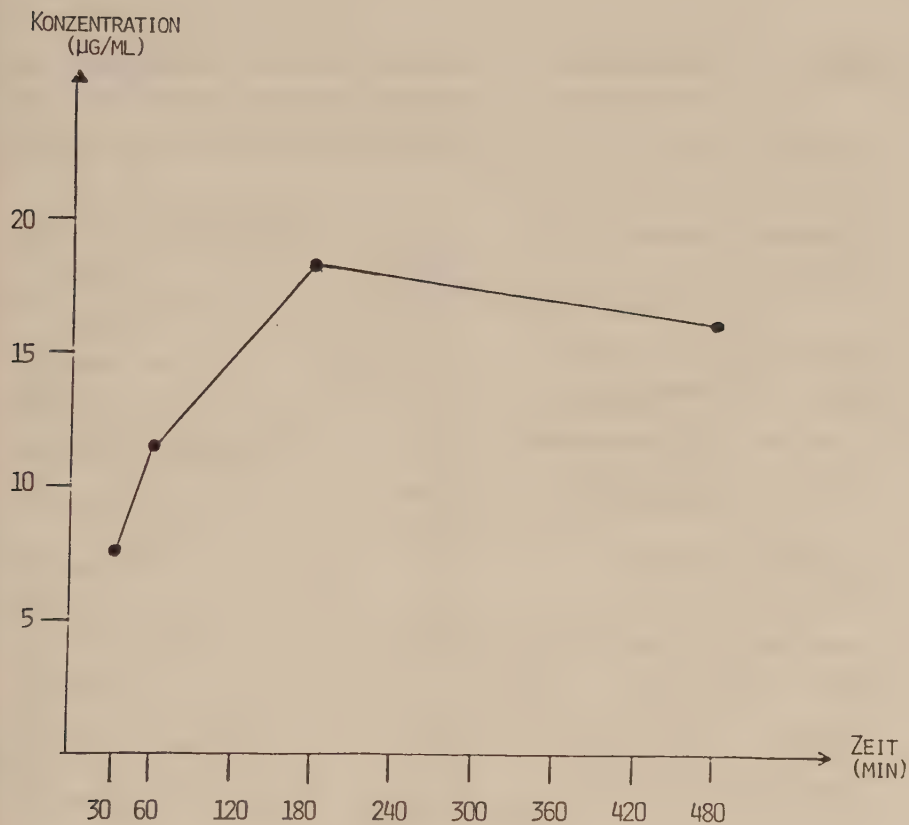


Abbildung 6: Mittlere Aszites-Konzentrationen von Latamoxef bei Patienten mit Leberzirrhose

Patienten	Körperflüssigkeit, Gewebe	Dosis i.v./i.m.	Zeit nach Injektion	Konzentration µg/ml	Autoren
Erwachsene	Appendix *)	500 mg i.m.	1 - 4,5	1,5 - 8,0	113
Erwachsene	Aszites (purulent)	1-2 g i.v.	0,25 - 1,5	8,3 - 30,0	113
Neugeborene	Pleuraexsudat	50 mg/kg/ KG i.v.		54,8	152
Erwachsene	Peritonealexsudat	2,0 g i.v.	2,1	43,8	183
Erwachsene	Peritonealexsudat	2,0 g i.v.	1 - 4	27 - 43	185
Erwachsene	Gastrointestinal- flüssigkeit	500 mg i.m.	1 - 4	0,3 - 7	113
Erwachsene	Prostata	1,0 g i.v.	0,5 - 1	0,3 - 4,5	147
Erwachsene	Prostata	500 mg i.m.	1 - 2	3,6 - 7,3	149
Erwachsene	Sputum	1,0 g i.v.	5 - 7	1,8 - 2	147
Erwachsene	Serosa	1,0 g i.v.	1 - 4	0,6 - 1,5	23
Erwachsene	Ovarien	1,0 g i.v.	1 - 2	11 - 24	23, 113
Erwachsene	Knochen	2,0 g i.v. 2,0 g i.v.	1 2	12 - 19 12 - 19	185 185

Tabelle 17: Konzentrationen von Latamoxef in Körperflüssigkeiten und Geweben

*) Konzentration korrelierte mit dem Grad der Entzündung der Appendix.

Patienten		Dosierung i.v./im.	Zeit nach Injektion	Konzentra- tion µg/ml	Autoren
Erwachs.	Gallengangsgalle	1,0 i.v.	2 - 4	38 - 66	147
Erwachs.	"	" 15-25 mg kg/KG i.v.	1	71 - 129	109
Erwachs.	"	" 2,0 i.v.	1,5 - 2,5	17 - 195	113
Erwachs.	"	" 0,5 i.v.	2	33,7	100
Erwachs.	"	" 2,0 i.v.	2	173,7	100
Erwachs.	Blasengalle	2,0 i.v.	1 - 6	11,5- 16,25	64
Erwachs.	"	" 0,5-1,0 i.m. kontinuierlich	1 - 2,5	1,9- 55	113
Erwachs.	"	" 1,0 i.v.	0,5 - 1,5	12 -156 0 - 2,7*)	125 125
Erwachs.	"	" 1,0 i.v. kontinuierlich	0,5 - 1,5	18 -133 0,3 - 0,5*)	125 125
Erwachs.	"	" 2,0 i.v. kontinuierlich	1,5 - 2,5	4 - 20	113
Erwachs.	Gallenblasen- wand	0,5 i.m.	1 - 2,5	2 - 9,5	113
Erwachs.	"	" 1,0 i.v. Bolus	1 - 4	10 - 33 8 - 10*)	23 23
Erwachs.	"	" 1,0 i.v. 8 stdl.		13 - 42 6 - 16*)	23 23

*) Patienten mit Gallengangsobstruktion

Tabelle 18: Konzentrationen von Latamoxef in der Gallenflüssigkeit und Gallenblasenwand

6. Pharmakokinetik

Unter "Pharmakokinetik" versteht man die Lehre von der quantitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und verabreichtem Pharmakon (31 a, 47, 68).

Die meisten pharmakokinetischen Aussagen und Berechnungen beruhen auf Modellvorstellungen. Dabei stellt man sich den Körper als aus verschiedenen Verteilungsräumen bestehend vor, die verschiedene Körperflüssigkeits- bzw. Geweberäume darstellen. Diese Räume, in die ein Arzneimittel nach erfolgter Absorption gelangt, in denen es sich verteilt und wieder eliminiert wird, nennt man Kompartimente (31 a, 68).

Die Pharmakokinetik der meisten Arzneimittel läßt sich durch das sogenannte offene Zwei-Kompartiment-Modell beschreiben (Abb. 7).

Nach erfolgter i. v.-Applikation vermischt sich das Arzneimittel sehr rasch mit dem gesamten Blut (innerhalb 15 - 30 Sekunden) und penetriert am schnellsten in die Gewebe, deren Durchblutung (Perfusion) am stärksten ist. Dabei spielen auch Permeabilität der Gewebemembran, die Gewebemasse und die Löslichkeitsverhältnisse eine bedeutende Rolle (31 a, 68).

Das sogenannte zentrale Kompartiment (mit dem Volumen V_c) repräsentiert neben dem Blut die mit dem Blut schnell ins Gleichgewicht tretenden Organe (z.B. Gehirn, Herz, Leber, Niere). Zum peripheren Kompartiment (mit dem Volumen V_p) werden die weniger gut durchbluteten Gewebe, wie z. B. Fett, Haut und Muskel zusammengefaßt.

Die Elimination geschieht ausschließlich aus dem zentralen Kompartiment. Die Konzentration des Medikamentes zum Zeitpunkt t im zentralen Kompartiment läßt sich durch folgende Gleichung beschreiben (68):

$$C_t = A'e^{-\alpha t} + B'e^{-\beta t}$$

Nur zu einem Zeitpunkt ist das System im Gleichgewicht (Abb. 8).

Die Geschwindigkeitskonstanten K_{12} und K_{21} beschreiben den Arzneimitteltransfer zwischen den beiden Kompartimenten und die Eliminationskonstante K_{el} charakterisiert den Eliminationsvorgang aus dem zentralen Kompartiment. Sie gibt an, wieviel von der im Verteilungsvolumen vorhandenen Substanz pro Zeiteinheit umgesetzt wird. Alpha und Beta sind Geschwindigkeitskonstanten entsprechend dem schnellen bzw. langsamen Konzentrationsabfall (alpha = schnelle Phase, beta = langsame Phase). A und B sind Linearfaktoren zu alpha und beta.

Die Eliminationshalbwertszeit ist eine wichtige Meßgröße. Sie wird als biologische Stoffwechsel-Standardgröße angesehen, d. h. bei gleichem Stoff und bei der gleichen Person ergibt sich unter den gleichen Bedingungen für sie stets der gleiche Wert. Die Eliminationshalbwertszeit ist jene Zeit, in der die Konzentration jeweils um die Hälfte absinkt (47).

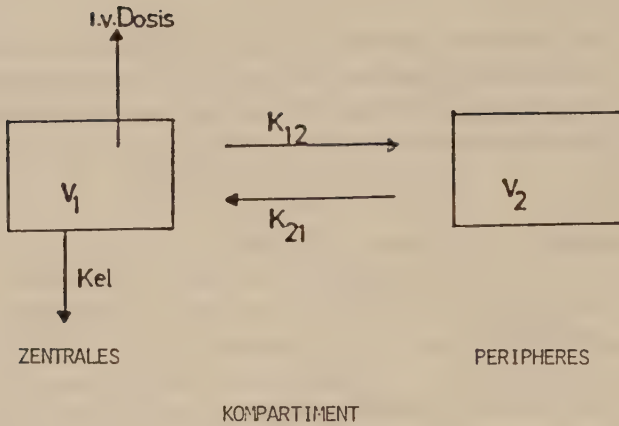


Abbildung 7: Offenes 2-Kompartiment-Modell (modifiziert nach 68)

KONZENTRATION
($\mu\text{G}/\text{ML}$)

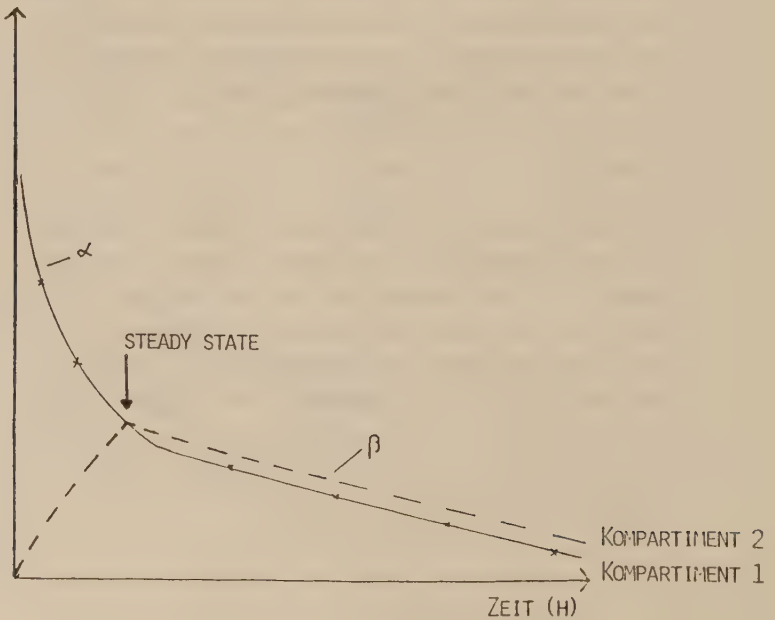


Abbildung 8: Offenes 2-Kompartiment-Modell (68)

Dosierungsberechnungen benötigen die Eliminationshalbwertszeit als Berechnungsgrundlage. Sie ist auch eine geeignete Meßgröße für Funktionsprüfungen. Man erhält damit eine quantitative Aussage über die Funktionstüchtigkeit der ausscheidenden Organe mit dem großen Vorteil, daß der erhaltene Wert unabhängig von der Körpergröße, der Körperoberfläche und vom Körpergewicht ist.

Die Eliminationskonstante K_{el} steht zur Eliminationshalbwertszeit in einem reziproken Verhältnis (47). Meistens verlaufen Verteilungs- und Eliminationsvorgänge gleichzeitig und mit unterschiedlicher Geschwindigkeit ab.

Die "totale Clearance" gibt die Kapazität des Körpers wieder, das Blut von einem Arzneimittel zu klären. Es werden die Eliminationsvorgänge in ihrer Gesamtheit zusammengefaßt nach folgenden Formeln:

$$Cl_{tot} = \frac{V_c \times K_{el}}{60} \quad (\text{ml/min})$$

$$\text{oder} \quad Cl_{tot} = \frac{\text{Dosis}}{AUC_o^\infty} \quad (\text{ml/min}).$$

Bei jenen Stoffen, die ausschließlich durch die Tätigkeit der Niere oder der Leber eliminiert werden, ist die totale Clearance selbstverständlich mit der Organclearance identisch.

Ansonsten kann aus den Urindaten der renale Anteil der Elimination nach folgender Formel errechnet werden:

$$Cl_R = \frac{U_{\infty} \times Cl_{tot}}{Dosis} \quad (\text{ml/min})$$

AUC = "Area under the curve". Die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve wird in Trapeze unterteilt und die Gesamtfläche durch Aufsummation dieser Teilabschnitte erhalten. Vom letzten Meßpunkt wird mit Hilfe der Eliminationskonstanten auf den Zeitpunkt t_{∞} extrapoliert und das so erhaltene Dreieck dazuaddiert (Abb. 9).

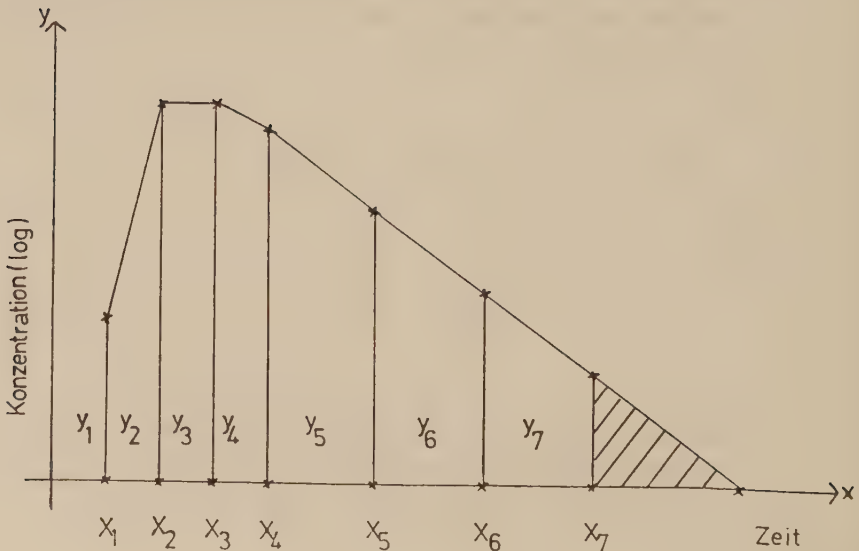


Abbildung 9: Anwendung der Trapezregel

Daraus ist zu folgern, daß die Gesamtfläche unter der Konzentrationszeitkurve derjenigen Stoffmenge proportional ist, mit der das System belastet wurde.

Das Gesetz der korrespondierenden Flächen von Dost (31 a): Wird die gleiche Dosis eines Arzneimittels intravenös (Bolus-injektion) oral (vollständige Resorption vorausgesetzt) oder über eine Infusion dem Körper zugeführt, so sind die Flächen unter den jeweilig erhaltenen Konzentrations-Zeitkurven gleich. Durch Vergleich der Flächen und den jeweiligen Plasmakonzentrationskurven kann der Faktor F (Bioverfügbarkeit) in Prozent berechnet werden.

Folgende pharmakokinetische Parameter wurden berechnet:

AUC	=	Area under the curve	(mg h/l)
K_{12}	=	Geschwindigkeitskonstante für die Verteilung vom zentralen peripheren Kompartiment	(h ⁻¹)
K_{21}	=	Geschwindigkeitskonstante für die Verteilung vom peripheren zum zentralen Kompartiment	(h ⁻¹)
K_{el}	=	Eliminationskonstante	(h ⁻¹)
V_c	=	Zentrales Verteilungsvolumen	(Liter)
V_p	=	Peripheres Verteilungsvolumen	(Liter)
V_{tot}	=	Totales Verteilungsvolumen	(Liter)
	=	Geschwindigkeitskonstante für die Verteilungsphase	(h ⁻¹)

β	=	Terminale Geschwindigkeitskonstante	(h ⁻¹)
A	=	Linearfaktor zu alpha	(µg/ml)
B	=	Linearfaktor zu beta	(µg/ml)
$t_{1/2} (\alpha)$	=	Halbwertszeit - Distribution	(min)
$t_{1/2} (\beta)$	=	Halbwertszeit - Elimination	(min)
Cl_{tot}	=	Totale Clearance	(ml/min)
Cl_R	=	Renale Clearance	(ml/min)

6.1 Ergebnisse der pharmakokinetischen Berechnungen

Die pharmakokinetischen Berechnungen wurden auf einem Tischrechner der Firma OSI errechnet (51, 52, 53). Dem Programm wurde ein offenes 2-Kompartiment-Modell zugrunde gelegt.*)

Alle errechneten Werte sind auf Injektionsdauer, Dosis und Körpergewicht bezogen.

Die Ergebnisse der Berechnungen sind in den Tabellen 19 - 26 dargestellt.

*) Die Berechnungen wurden freundlicherweise von Herrn Dr. med. F. Martens durchgeführt.

Die Verteilungsvolumina wurden wie folgt berechnet (68):

$$V_c = \frac{\text{Dosis } (\mu\text{g})}{A + B \text{ } (\mu\text{g/ml})}$$

$$V_p = \frac{K_{12}}{K_{21}} \times V_c$$

$$V_{\text{tot}} = V_c + V_p$$

V_{tot} ist das Verteilungsvolumen zum Zeitpunkt des steady state (Abb. 8), bei dem zwischen beiden Kompartimenten kein Stofftransport stattfindet und das ganze System im Gleichgewicht ist (in der Literatur als $V_{d_{ss}}$ bezeichnet).

Dieses errechnete Verteilungsvolumen ist von Eliminationsprozessen unabhängig und daher zu Vergleichen bei verschiedenen Patientengruppen geeignet (68).

Nr.	Initial.	A µg/ml	alpha h ⁻¹	AUC mg h/l	Halbwertszeit min
1	G.P.	38.667	3.00	12.883	13.8
2	E.J.	148.091	7.94	18.642	5.2
3	G.K.	40.645	1.04	38.994	39.8
4	J.L.	65.096	2.15	30.194	19.2
5	I.J.	65.352	0.75	86.230	54.8
6	M.H.	22.366	0.82	27.019	50.2
7	G.M.	46.843	5.56	8.424	7.4
8	E.G.	46.290	2.94	15.697	14.0
9	G.B.	48.530	1.41	34.291	29.3
Mittelwert		57.986	2.84	30.263	25.9
Standard- abweichung		36.257	2.44	23.349	18.4

Tabelle 19: Pharmakokinetische Parameter der Verteilungsphase bei Patienten mit Leberzirrhose

Nr.	Initial.	A µg/ml	alpha h ⁻¹	AUC mg h/l	Halbwertszeit min
1	K.H.	60.053	2.45	24.502	16.9
2	H.W.	85.413	5.85	14.587	7.1
3	A.B.	81.404	3.15	25.831	13.1
4	R.H.	108.974	5.20	20.938	7.98
Mittelwert		83.960	4.16	21.464	11.2
Standard- abweichung		20.04	1.62	5.028	4.6

Tabelle 20: Pharmakokinetische Parameter der Verteilungsphase bei gesunden Probanden

Nr.	Initial.	V_C Liter	V_P Liter	V_{tot} Liter	$K_{12\frac{1}{h}}$	$K_{21\frac{1}{h}}$
1	G.P.	17.016	6.615	23.631	0.81	2.08
2	E.J.	9.235	15.835	25.070	4.65	2.71
3	G.K.	25.915	10.451	36.367	0.25	0.62
4	J.L.	13.569	5.381	18.951	0.54	1.38
5	I.J.	18.392	12.204	30.597	0.25	0.37
6	M.H.	22.558	2.690	25.248	0.08	0.68
7	G.M.	15.307	7.064	22.371	1.70	3.68
8	E.G.	20.572	14.971	35.543	1.18	1.62
9	G.B.	20.400	9.338	29.738	0.38	0.84
Mittelwert		18.107	9.394	27.502	1.09	1.55
Standard- abweichung		5.001	4.415	5.950	1.43	1.10

Tabelle 21: Verteilungsvolumina und Geschwindigkeitskonstanten K_{12} und K_{21} bei Patienten mit Leberzirrhose

Nr.	Initial.	V_C Liter	V_P Liter	V_{tot} Liter	$K_{12\frac{1}{h}}$	$K_{21\frac{1}{h}}$
1	K.H.	15.485	8.553	24.039	0.79	1.44
2	H.W.	11.770	8.938	20.709	2.37	3.12
3	A.B.	11.938	7.254	19.192	1.08	1.79
4	R.H.	11.048	11.140	22.189	2.34	2.32
Mittelwert		12.560	8.971	21.532	1.65	2.17
Standard- abweichung		1.987	1.615	2.071	0.82	0.72

Tabelle 22: Verteilungsvolumina und Geschwindigkeitskonstanten K_{12} und K_{21} bei gesunden Probanden

Nr.	Initial.	B µg/ml	β h ⁻¹	AUC mg h/l	Halbwerts- zeit (min)	K _{el} h ⁻¹
1	G.P.	78.865	0.22	344.537	181.64	0.32
2	E.J.	68.364	0.29	228.324	138.86	0.87
3	G.K.	36.472	0.24	146.695	167.23	0.41
4	J.L.	82.241	0.40	203.744	103.00	0.62
5	I.J.	43.388	0.12	340.460	326.26	0.25
6	M.H.	66.292	0.27	237.115	148.72	0.33
7	G.M.	83.840	0.33	249.332	123.65	0.50
8	E.G.	50.928	0.17	297.661	243.02	0.31
9	G.B.	49.493	0.26	184.372	154.89	0.44
Mittelwert		62.209	0.26	248.030	176.36	0.45
Standard- abweichung		17.701	0.08	68.107	68.75	0.19

Tabelle 23: Pharmakokinetische Parameter der Eliminationsphase bei Patienten mit Leberzirrhose

Nr.	Initial.	B µg/ml	β h ⁻¹	AUC mg h/l	Halbwerts- zeit (min)	K _{el} h ⁻¹
1	K.H.	69.080	0.29	235.195	141.56	0.49
2	H.W.	84.534	0.41	203.595	100.14	0.77
3	A.B.	86.126	0.35	242.431	117.04	0.62
4	R.H.	72.021	0.42	168.434	97.24	0.95
5	I.B.	77.371	0.39	197.208	105.98	--
Mittelwert		77.826	0.37	209.372	112.394	0.71
Standard- abweichung		7.488	0.05	30.070	17.981	0.19

Tabelle 24: Pharmakokinetische Parameter der Eliminationsphase bei gesunden Probanden

Nr.	Initial.	AUC _{tot} mg h/l	Clearance total ml/min	Clearance renal ml/min	Differenz %
1	G.P.	357.417	94.516	73.68	22.03
2	E.J.	246.965	139.328	76.50	45.09
3	G.K.	185.689	182.481	130.89	28.27
4	J.L.	233.937	146.155	109.50	25.08
5	I.J.	426.686	78.947	28.19	64.29
6	M.H.	264.133	127.967	61.10	52.25
7	G.M.	257.754	131.985	88.32	33.08
8	E.G.	313.357	107.712	52.72	51.05
9	G.B.	218.662	155.255	96.83	37.62
Mittelwert		278.288	129.371	79.75	61.64
Standard- abweichung		+ - 75.177	31.833	30.92	

Tabelle 25: Übersicht über die totale Konzentrationszeitkurve (AUC_{tot}) sowie die totale und renale Clearance bei Patienten mit Leberzirrhose

Nr.	Initial.	AUC _{tot} mg h/l	Clearance total ml/min	Clearance renal ml/min	Differenz %
1	K.H.	259.695	130.955	61.45	53.07
2	H.W.	218.180	157.513	72.98	53.66
3	A.B.	268.261	127.423	98.13	22.99
4	I.B.	234.806	154.162	72.58	52.92
5	R.H.	189.372	182.662	151.57	17.02
Mittelwert		234.062	150.543	91.33	60.66
Standard- abweichung		+31.924 -	22.425	36.25	

Tabelle 26: Übersicht über die totale Konzentrationszeitkurve (AUC_{tot}) sowie die totale und renale Clearance bei gesunden Probanden

6.2. Renale und biliäre Ausscheidung

Die Zahlen über die renale Ausscheidung von Latamoxef sind den Tabellen 27 - 30 zu entnehmen. Danach beträgt die Urinausscheidung für beide Gruppen ca. 60 % und liegt damit geringfügig unter den bisher publizierten Ergebnissen von 60,2 bis 87,5 % - im Mittel 77,2 % - (13, 30, 34, 66, 72, 78, 84, 89, 128, 129, 130, 151, 179). Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß der Urin bei der vorliegenden Untersuchung nur über 8 Stunden gesammelt wurde.

Latamoxef wird im wesentlichen über die Niere durch glomeruläre Filtration ausgeschieden; Probenecid hat keinen oder nur einen unwesentlichen Einfluß auf die renale Ausscheidung (30, 55, 89, 147).

Die in-vitro-Aktivität der Epimere wurde verglichen (181). Generell kann man sagen, daß die R-Form bis zu doppelt so aktiv war wie die S-Form. Das Verhältnis von R zu S-Epimer fiel bei den Patienten mit normaler Nierenfunktion von 0,81 nach 10 Minuten auf 0,5 nach 5 Stunden bei einer Dosierung von 2 g Latamoxef als Bolusgabe ab (89, 112, 182).

Möglicherweise sind im Vergleich zum Bioassay gemessene höhere HPLC-Werte, die nicht zwei Stunden und später nach Bolusgabe von Latamoxef bestimmt wurden, auf diese Tatsache zurückzuführen (vor allem durch die verminderte antimikrobielle Aktivität durch renale Ausscheidung von R-Epimer).

Nr.	Initial.	K o n z e n t r a t i o n i m U r i n		
		R-Epimer (mg/l)	S-Epimer (mg/l)	Gesamtmenge (mg/l)
1	G.P.	3.196	3.394	6.590
2	E.J.	930	943	1.873
3	G.K.	787	813	1.600
4	J.L.	970	1.028	1.998
5	I.J.	540	535	1.075
6	M.H.	2.326	2.450	4.776
7	G.M.	490	515	1.005
8	E.G.	210	215	425
9	G.B.	4.896	5.304	10.200

Tabelle 27: Latamoxef-Konzentrationen im Urin bei Patienten mit Leberzirrhose

Nr.	Initial.	K o n z e n t r a t i o n i m U r i n		
		R-Epimer (mg/l)	S-Epimer (mg/l)	Gesamtmenge (mg/l)
1	K.H.	530	520	1.050
2	H.W.	1.120	1.195	2.315
3	A.B.	1.689	1.751	3.440
4	I.B.	420	550	970
5	R.H.	360	400	760

Tabelle 28: Latamoxef-Konzentrationen im Urin bei gesunden Probanden

Nr.	Initial.	Konzentration im Urin mg/l	Urin- menge ml	Menge in mg	Dosis mg	Ausge- schiedene Menge %
1	G.P.	6.590	220	1.450	1.860	77.96
2	E.J.	1.873	430	805	1.466	54.91
3	G.K.	1.600	620	992	1.383	71.73
4	J.L.	1.998	760	1.518	2.026	74.93
5	I.J.	1.075	520	559	1.565	35.72
6	M.H.	4.776	200	955	2.000	47.75
7	G.M.	1.005	950	955	1.427	66.92
8	E.G.	425	1.740	740	1.512	48.94
9	G.B.	10.200	148	1.510	2.421	62.37
Mittelwert						60.14

Tabelle 29: Urinausscheidung von Latamoxef bei Patienten mit Leberzirrhose

Nr.	Initial.	Konzentration im Urin mg/l	Urin- menge ml	Menge in mg	Dosis mg	Ausge- schiedene Menge %
1	K.H.	1.050	1.025	1.076	2.293	46.93
2	H.W.	2.315	430	995	2.147	46.34
3	A.B.	3.440	600	2.064	2.680	77.01
4	I.B.	970	790	766	1.627	47.08
5	R.H.	760	2.330	1.770	2.133	82.98
Mittelwert						60.06

Tabelle 30: Urinausscheidung von Latamoxef bei gesunden Probanden

Konzentrationsbestimmungen in der Galle (siehe bereits Tabelle 17) haben hohe Latamoxef-Spiegel ergeben. Dabei wurden in Untersuchungen von MARTINEZ (100) Konzentrationen bis zu 685 µg/ml in der Galle gefunden. Diese Konzentrationen waren insgesamt 2 bis 10-fach höher als die Serum-Konzentrationen (Dosierung 2 g i. v. als Bolusgabe).

Ein direkter Zusammenhang zwischen Leberfunktionsstörung und Konzentration des Antibiotikums in der Galle konnte gefunden werden. Bei massiven Entzündungen bzw. Obstruktion der Gallenwege waren die Konzentrationen von Latamoxef erheblich niedriger. Sie lagen jedoch in allen Fällen über der jeweiligen Serum-Konzentration, so daß die antimikrobielle Wirksamkeit in diesem Bereich nicht eingeschränkt wurde.

Von MÜLLER (109) wurde die Aktivität von Latamoxef im Medium Galle untersucht. Es wurde nachgewiesen, daß Latamoxef hier nicht inaktiviert wird, die MHK-Werte waren teilweise im Vergleich zu Boullion sogar niedriger, so daß eine Aktivitätssteigerung angenommen werden kann.

ISRAEL (55) hat im Stuhl von gesunden Versuchspersonen chromatographisch Latamoxef nachweisen können, so daß eine biliäre Ausscheidung in Abhängigkeit vom Funktionszustand der Leber als gesichert angesehen werden kann.

7. Diskussion

Generell kann die hepatische Dysfunktion die Pharmakokinetik von Betalactam-Antibiotika durch die hepatische Clearance, die Proteinbindung, die Verteilungsvolumina und die renale Clearance beeinflussen (165).

Latamoxef wird nicht metabolisiert und überwiegend renal ausgeschieden. Gleichzeitig erfolgt jedoch auch eine biliäre Ausscheidung, deren Ausmaß sicherlich von dem Funktionszustand der Leber abhängig ist.

Bei schweren Leberzirrhosen ist damit zu rechnen, daß die biliäre Ausscheidung sehr gering ist und daß das Antibiotikum renal ausgeschieden werden muß.

Die Proteinbindung für Latamoxef beträgt 52 - 60 % (130), für R-Epimer 53 % und für S-Epimer 67 % (187). Durch Abfall der Synthese von Serumalbumin bei der Leberzirrhose kann es zu einem Anstieg des nicht proteingebundenen Medikamentenanteils im Serum und somit zu höheren Serumkonzentrationen kommen.

Die errechneten Parameter der Verteilungsphase (Tabellen 19 und 20) zeigen eine verlängerte Distributions-Halbwegszeit ($t_{1/2\alpha}$) bei den Patienten mit Leberzirrhose; statistisch signifikante Unterschiede waren jedoch nicht nachweisbar. Die Angaben für die Distributions-Halbwegszeit wurden von anderen Autoren von 6,3 bis 38,3 Minuten (im Mittel 15,4 Minuten) publiziert (13, 66, 78, 84, 89, 162, 179).

Für die Geschwindigkeitskonstante alpha wurden in der Literatur (30, 55, 162, 183) Zeiten von 2,55 bis 4,96 h^{-1}

(im Mittel $3,76 \text{ h}^{-1}$) und für den Faktor A Konzentrationen von 63 bis 100 $\mu\text{g/ml}$ (im Mittel 79,9 $\mu\text{g/ml}$) angegeben (13, 162, 183). Danach sind die bei den Patienten mit Leberzirrhose ermittelten Werte im unteren Normbereich, teilweise geringer.

Die Ergebnisse der Berechnungen der Geschwindigkeitskonstanten K_{12} und K_{21} , sowie der Verteilungsvolumina sind in den Tabellen 21 und 22 aufgezeigt.

Die von anderen Gruppen publizierten Daten für V_C wurden mit 5,9 bis 11,3 Liter (im Mittel 7,8 Liter) (30, 55, 89, 179, 180, 183) und für V_{tot} mit 13,7 bis 26,7 Liter (im Mittel 20,3 Liter) angegeben (13, 34, 66, 89, 90, 128, 129, 151, 162, 179).

Bei den Patienten mit Leberzirrhose ist nach den vorliegenden Untersuchungen das totale Verteilungsvolumen deutlich größer, jedoch nicht signifikant.

Bei der Mehrzahl der Leberzirrhosen kann schon in frühen Stadien der Erkrankung eine Erhöhung des Plasma- und Blutvolumens nachgewiesen werden. Es ist noch ungeklärt, ob dafür eine aldosteronabhängige Natriumretention oder andere Faktoren (z.B. portale Hypertension) verantwortlich sind. Andererseits führt Albuminmangel zu Veränderungen der Verteilungsvolumina (Ödeme, Aszites).

Daher ist die signifikant niedrigere Serumkonzentration von Latamoxef 10 Minuten nach Beendigung der Injektion bei den Patienten mit Leberzirrhose erklärbar (siehe Seite 41).

Die Ergebnisse der Berechnungen für die Elimination sind in den Tabellen 23 und 24 dargestellt.

Die Konzentrationen für B sind in der Literatur mit 17,0 - 107,1 µg/ml (im Mittel 86,46 µg/ml) verzeichnet (13, 162, 183) und für β mit 0,29 bis 0,35 h⁻¹ angegeben (30, 55, 162, 183). Eine statistisch signifikante Differenz konnte hier nicht nachgewiesen werden.

Die Eliminationskonstante K_{el} beträgt nach den veröffentlichten Berechnungen (162, 180, 183) 0,243 - 0,830 h⁻¹ (im Mittel 0,42 h⁻¹). Bei den Patienten mit Leberzirrhose sind die errechneten Werte im Vergleich zu den gesunden Probanden niedriger, vor allem bei den Patienten mit Aszites I.J. und M.H. (siehe Tabelle 23).

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach bisherigen Berechnungen (5, 13, 30, 34, 55, 66, 72, 84, 89, 90, 128, 129, 130, 151, 162, 179, 180, 183) 1,6 bis 3,11 h (im Mittel 2,2 h).

Bei den Patienten mit Leberzirrhose ist die Eliminationshalbwertszeit (siehe Tabelle 23) mit 2,93 h (entsprechend 176 Minuten) signifikant verlängert ($p < 0,05$) im Vergleich zu den gesunden Probanden mit 1,86 h (entsprechend 112 Minuten).

Bemerkenswert ist die Eliminationshalbwertszeit des Patienten I.J. mit Aszites (siehe Tabelle 23) mit 5,4 h.

Die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (AUC) wurde nach publizierten Berechnungen (13, 34, 66, 89, 162, 180

183) mit 120 - 455 mg h/l (im Mittel 221 mg h/l) angegeben. Wie aus Tabelle 25 zu entnehmen ist, ist die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve bei den Patienten mit Leberzirrhose größer als bei den gesunden Probanden.

Nach früheren Untersuchungen (30, 55, 84, 89, 128, 129, 151, 162, 179, 180) wurde die totale Clearance mit 46 bis 146 ml/min (im Mittel 92,37 ml/min) ermittelt. Die Werte für die renale Clearance (13, 30, 84, 89, 55, 128, 129, 151, 162) schwanken zwischen 49,6 und 166,7 ml/min (im Mittel 77,2 ml/min).

Wie aus den Tabellen 25 und 26 zu ersehen ist, wurde in der vorliegenden Untersuchung für die Patienten mit Leberzirrhose für die totale Clearance 129 ± 37 ml/min, für die renale Clearance 79 ± 30 ml/min (entsprechend 61,6 %) und für die Kontrollgruppe 150 ± 22 ml/min bzw. 91 ± 36 ml/min (entsprechend 60,6 %) errechnet. Sie zeigen damit gute Übereinstimmung mit den Literaturangaben, nach denen die renale Clearance für Latamoxef ca. 60 - 73 % der totalen Clearance beträgt (34, 66, 128, 157).

Eine kompensatorische Zunahme der renalen Clearance bei den Patienten mit Leberzirrhose durch vermehrtes Plasmavolumen und Aszites konnte nicht festgestellt werden. Möglicherweise besteht gerade bei dekompensierten Leberzirrhosen ein intravasaler Volumenmangel, der zu Änderungen der Nierendurchblutung und damit zu einer Abnahme der renalen Clearance und somit zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit führt.

8. Zusammenfassung

Um die Frage beantworten zu können, ob Latamoxef bei Patienten mit Leberzirrhose und normaler Nierenfunktion in der angegebenen Dosierung verabreicht werden kann, wurden die Serum- und Urinkonzentrationen nach einmaliger Gabe von 2 g pro 75 kg Körpergewicht bei Patienten mit Leberzirrhose und bei hepatisch und renal gesunden Probanden bestimmt.

Die aufgrund der bestimmten Antibiotika-Konzentrationen durchgeführten pharmakokinetischen Berechnungen ergaben bei den Patienten mit Leberzirrhose eine Vergrößerung des totalen Verteilungsvolumens, eine grenzwertig erniedrigte Eliminationskonstante (K_{el}), sowie eine signifikant verlängerte Eliminationshalbwertszeit.

Es wird deshalb bei Patienten mit Leberzirrhose eine 12-stündliche Applikation von Latamoxef - auch wegen des relativ langsamen Konzentrationsabfalles im Serum und der hohen Fläche unter der Serumkonzentrationszeitkurve (AUC) als ausreichend angesehen.

9. Literaturverzeichnis

1. ABRAHAM, E.P., Olson, B.H., Newton, G.G.F., Schurmanns, D.H., Schenck, J.R., Fisher, M.W., Hargie M.P., Fusari, S.A.:
Identity of Cephalosporin N and Synematin B,
Nature 176: 551 - 553 (1955)
2. ALANIS, A., Graves, S., Weinstein, A.J.:
Moxalactam or nafcillin and tobramycin for empiric
therapy of febrile granulocytopenic patients, 22nd
Interscience Conference on Antimicrobial Agents and
Chemotherapy, Florida (1982) Abstract Nr. 3
3. ANDRASSY, K., Koderisch, J., Ritz, E:
Influence of cefotaxim, cefoperazone and lamoxactam
on hemostasis, 22nd Interscience Conference of An-
timicrobial Agents and Chemotherapy, Florida (1982)
Abstract Nr. 523
4. APPELBAUM, P.C., Tamin, J., Stavitz, J., Aber, R.C., Pankuch,
G.A.: Sensivity of 341 non-fermentative Gram-ne-
gative bacteria to seven beta-lactam antibiotics,
European Journal of Clinical Microbiology 1:
159 - 165 (1982)
5. ARONOFF, G.R., Sloan, R.,S., Luft, F.C.:
Pharmacokinetics of moxalactam in patients with
normal and impaired renal function, Journal of
Infectious Diseases 145: 365 - 369 (1982)
6. AUWERA, P.v.D., Clumeck, N., Laethem, Y.v., Vanhoof, R.,
Butzler, J.P.:
Moxalactam Therapy of Serious Infections, Infec-
tion 11: 213 - 218 (1983)
7. AYERS, L.W., Jones, Ronald D., Barry, Arthur L., Thornsberry,
C., Fuchs, P.C., Gavan, Th.L., Gerlach, E.H.,
Sommers, H.M.:
Cefotetan, a New Cephamycin: Comparison of in
vitro Antimicrobial Activity with other Cepheims,
B-Lactamase Stability, and Preliminary Recommen-
dations for Disk Diffusion Testing, Antimicrobial
Agents and Chemotherapy 22: 859 - 877 (1982)
8. BARNES, R.C., Winston, D.J., Ho, W.G., Young, L., Hewitt, W.,
Champlin, R.E., Gale, R.P.:
Comperative efficacy and toxicity of moxalactam/
piperacillin versus moxalactam/amikacin in febrile
granulocytopenic patients, 22nd Interscience Con-
ference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy,
Florida (1982) Abstract Nr. 1

9. BARRY, A.L., Thornsberry, C., Jones, R.N., Gerlach, E.H.: Tentative interpretive standards for disk susceptibility tests with moxalactam (LY 127935), Antimicrobial Agents and Chemotherapy 18: 716 - 721 (1980)
10. BARRIERE, S.L., Wilson, C.B., Pons, V.G.: Successful treatment of gram-negative bacillary meningitis with moxalactam, Neurosurgery 10: 762 - 765 (1982)
11. BARTLETT, J.G.: Therapeutic trial of moxalactam in intra-abdominal sepsis and gynaecological infections, Drugs under Experimental und Clinical Research 8: 483 - 486 (1982)
12. BAUER, A.W., et al.: Antibiotic susceptibility testing by an standardized single disc method, Am. Journal clin. path. 45: 493 (1966)
13. BOLTON, W.K., Scheld, W.M., Spyker, D.A., Overby, T.L., Sande, M.A.: Pharmacokinetics of moxalactam in subjects with various degrees of renal dysfunction, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 18: 933 - 938 (1980)
14. BRACHTEL, D., Richter, E., Leinweber, B., Krusen, S., Zilly, W., Liehr, H.: Komplikationen und Überlebensrate bei akutem Leberversagen mit Koma hepaticum, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81: 1315 (1975)
15. BRADFIELD, J.: Controll of spill over; the importance of Kupffer cell function in clinical medicine, Lancet 2: 833 (1974)
16. BRODEY, M.V., Leopold, E.T., Craig, W.A., Kunin, C.M.: Moxalactam and cefoperazone: in vitro comparison of two new beta-lactam antibiotics, Infektion 9: 149 (1981)
17. BROTZU, G.: Studies on new Mycete, Lavori dell' Istituto di Igiene di Cagliari 1 (1948)
18. BROWN, J.E., DelBene, V.E., Collins, C.D.: In vitro activity of n-formimodoyl thienamycin, moxalactam, and other new beta-lactam agents against Bacteroides fragilis: Contribution of beta-lactamase to resistance, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 19: 248 - 252 (1981)

19. BROWN, K.R., Guglielmo, B.J., Pons, V.G., Jacobs, R.A.: Theophylline elixir, moxalactam, and a disulfiram reaction, *Annals of Internal Medicine* 97: 621 - 622 (1982)
- 19a. BUSH, Karen, Sykes Richard, B.: Interaction of New β -Lactams with β -Lactamases and β -Lactamase-Producing Gram-Negative Rods, *Proceedings of the Cephalosporins, Symposium of the American College of Clinical Pharmacology* (1981), Edited by Harold C. Neu, *Symposia on Frontiers of Pharmacology Volume I*: 47 - 63 (Philadelphia 1982)
20. BUSUTTIL, R.W., McGrattan, M.A., Winston, D.J.: Moxalactam in the treatment of intra-abdominal sepsis and other surgical infections, *Reviews of Infectious Diseases* 4: 676 - 682 (1982)
21. BUENUNG, M.K., Wold, J.S.: Ethanol - moxalactam interactions in vivo, *Reviews of Infectious Diseases* 4: 555 - 563 (1982)
22. CHAUVETTE, R.R., Flynn, E.H., Jackson, B.G., Lavagnino, E.R., Morin, R.B., Mueller, R.A., Pioch, R.P., Roeske, R.W., Ryan, C.W.: Chemistry of Cephalosporin Antibiotics: II. Preparation of a New Class of Antibiotics; Relation of Structure to Activity, *Journal Amer. Chem. Soc.* 84: 3401 - 3402 (1962)
23. CHO, N., Fukunaga, K., Kunii, K.: Fundamental and clinical studies on 6059 S in the field of obstetrics and gynecology, *Chemotherapy* 28: 892 - 901 (1980)
24. CORRADO, M.L., Landesmann, S.H., Cherubin, C.E.: Influence of inoculum size on activity of cefoperazone, cefotaxim, moxalactam, piperacillin and n-formimidoyl thienamycin (MK 0787) against *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 18: 893 - 896 (1980)
25. CUCHURAL, G., Jacobus, N., Gorbach, S.L., Tally, F.P.: A survey of *Bacteroides* susceptibility in the United States, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 8 (Suppl. D): 27 - 31 (1981)
26. DAMASO, D., Orden, B., Royo, G., Daza, R.M., Moreno-Lopez, M.: Activity of cefsulodin, cefotaxim, azlocillin, mezlocillin, ticarcillin, carbenicillin, cefoperazone and moxalactam against *Pseudomonas aeruginosa*, *Drugs and Experimental Clinical Research* 7: 431 - 434 (1981)

27. DE JONGH, C., Wade, J.C., Schimpff, S.C., Newmann, K.A., Finley, R.S., Salvatore, P.C., Moody, M.R., Standiford, H., Fortner, C.L., Wiernik, P.H.: Empiric antibiotic therapy for suspected infection in granulozytopenic cancer patients. A comparison between the combination of moxalactam plus amikacin and ticarcillin plus amikacin, American Journal of Medicine 73: 89 - 96 (1982)
28. DELGADO, D.G., Brau, C.J., Cobbs, C.G., Dismukes, W.E.: In vitro activity of LY 127935, an new 1-oxa cephalosporin, against aerobic Gram-negative bacilli, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 16: 864 - 868 (1979)
29. DE MARIA, A. Alvarez, S., Klein, J.O., McCabe, W.R.: In vitro studies of moxalactam (LY 127935), a new beta-lactam antibiotic with significant activity against Gram-negative bacteria, Infection 8: 261 - 267 (1980)
30. DE SANTE, K.A., Israel, K.S., Brier, G.L., Wolny, J.D., Hatcher, B.L.: Effect of probenecid on the pharmacokinetics of moxalactam, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 21: 58 - 61 (1982)
31. DETTE, G.A., Knothe, H.: Nebenwirkungen der Penicilline, Cephalosporine und Aminoglykoside, Umweltmedizin 4: 73 - 75 (1982)
- 31a. DOST, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik, Thieme-Verlag Stuttgart: 155 - 161 (1968)
32. EISENBURG, J., Derlath, S., Lindner, H.: Klinische Hepathologie, aus Klinische Visite, Sonderdruck, Dr. Karl Thomae GmbH, 128 (1977)
33. EISENBURG, J.: Die Leber bei Infektionskrankheiten, Klinische Hepathologie, Hrsg. Kühn, H.A., Wernze, H.: 6.68 (1979) Thieme Verlag Stuttgart
34. ESTEY, E.H., Weaver S.S., Ho, D.H.W., Bodey, G.P.: Clinical pharmacology of moxalactam in patients with malignant disease, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 19: 639 - 644 (1981)
35. FASS, Robert J.: In vitro activity of LY 127935, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 16: 503 - 509 (1979)
36. FAINSTEIN, V. et al: Gerinnungsstörungen bei Tumorpatienten unter β -Lactam-Antibiotika, Journal Infectious Diseases 158: 744 - 750 (1983)

37. FAINSTEIN, B., Blanc, L. Bodey, G.P.: In vitro activity of new cephalosporins against multi-resistant Gram-negative bacteria, *Infection* 11: 20 - 22 (1983)
38. FU, K.P., Neu, H.C.,: Antibacterial activity of ceftizoxime, a β -lactamase-stable cephalosporin, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 17: 583 - 590 (1980)
39. FUJII, R.,: Absorption, excretion, and clinical efficacy of moxalactam in pediatric patients, *Reviews of Infectious Diseases* 4: 656 - 663 (1982)
40. GARZONE, P., Lyon, J., Yu, V.L., Zuravleff, J., Dives, W., Pasculle, W.: Steady-state moxalactam kinetics: comparisons with other cephalosporins, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 30: 86 - 94 (1981)
41. GENTRY, L.O., Chappell, C.L., Ives, R.T.: In vitro antibacterial activity of moxalactam (LY 127935) against Gram-positive bacteria from hospitalized Patients, *Current Therapeutic Research* 28: 611 (1980)
42. GIAMARELLOU, H., Tsagarakis, J., Daikos, G.K.: Clinical, bacteriological and pharmacokinetic studies with moxalactam in human multi-resistant infections, *Proceedings of the 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, Abstract Nr. 364* (1980)
43. GEAMARELLOU, H., Tsagarakis, J., Daikos, G.K.: Moxalactam in serious infections: Clinical, bacteriologic and pharmacokinetic studies, *Reviews of Infectious Diseases* 4: 629 - 638 (1982)
44. GIBALDI, M., Perrier, D.: *Pharmacokinetics, aus: Drugs and the pharmaceutical Sciences, Volume 1: 54*, Verlag Marcel Dekker, INC. New York-Basel
45. GIBBS, R.S., Blanco, J. D., Castaneda, Y.S., St. Clair, P.J.: Therapy of obstetrical infections with moxalactam. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 17: 1004 - 1007 (1980)
46. GILCHRIST, M.J.R., Washington, J.A.: In vitro activity of moxalactam against anaerobic bacteria, *Reviews of Infectious Diseases* 4: 511 - 515 (1982)
47. GLADTKE, E., Hattingberg, H.M.: *Pharmakokinetik*, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York: 15 - 18 (1973)
48. GONZENBACH, H.R., Sonnabend, W.: Moxalactam - ein β -Lactam-Antibiotika in Monotherapie bei schweren Infektionskrankheiten in der Chirurgie, *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 111: 1169 - 1183 (1981)

49. HALL, W.H., Opfer, B.J., Gerding, D.N.:
Comperative activities of the oxa- β -lactam LY 127935,
cefotaxim, cefoperazone, cefamandole and ticarcillin
against multiply resistant Gram-negative bacilli,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 17: 273 - 279
(1980)
50. HANSLO, D., King, A., Shannon, K., Warren, C., Phillips, I.:
N - formimidoyl thienamycin (MK 0787):
In vitro antibacterial activity and susceptibility
to beta-lactamases compared with that of cefotaxim,
moxalactam and other beta-lactam antibiotics, Journal
of Antimicrobial Chemotherapy 7: 607 - 617 (1981)
51. HATTINGBERG v., H.M., Brockmeier, D., Kreuter, G.:
A Rotating Iterative Procedure (RIP) for Estima-
ting Hybrid Constants in Multi-Compartment Analysis
on Desk Computers, European Journal of Clinical
Pharmacology 11: 381 - 388 (1977)
52. HATTINGBERG v., H.M., Brockmeier, D.:
Standardisierung von Rechenmodellen zur Prüfung der
Bioverfügbarkeit aus: Bioverfügbarkeit von Arznei-
mitteln, Hrsg. Rietbrock/Schnieders, Gustav Fischer
Verlag, 165 - 179 (1980)
53. HATTINGBERG v., H.M., Brockmeier, D.:
Drug concentration control and pharmacokinetic
analysis during long term therapy with desk top
computers, aus:
Pharmacokinetics, Hrsg. Gladtko/Heimann, Gustav
Fischer Verlag, 165 - 179 (1980)
54. HOLT, R.J., Gorrochategui, M. Perez, C.,:
Hypothrombinemia associated with moxalactam treat-
ment of a septic sternoclavicular arthritis due to
Citrobacter diversus, Drug Intelligence and Clinical
Pharmacy 15: 288 - 289 (1981)
55. ISRAEL, Karen S., Black, Henry, R., Brier, Gordon L., Wolny,
James, D., DeSante, Karl, A.:
Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Moxalactam
in Normal Subjects, Antimicrobial Agents and Chemotherapy
22: 94 - 102 (1982)
56. ISRAEL, Karen S.: Pharmacology of LY 127935 (Shionogi) Compound
6059 S) in Humans, Current Chemotherapy and Infections
Diseases, Vol. 1: 107 - 108 (1980)
57. JACOBUS, N.V., Tally, F.P., Barza, M., Gorbach, S.L.:
Susceptibility of anaerobic bacteria to cefoperazone
and other betalactam antibiotics, Clinical Therapeu-
tics 3: 34 - 38 (1980)

58. JENKINS, S.G., Birk, R.J., Zabransky, R.J.:
Differences in susceptibilities of species of the *Bacteroides fragilis* group to several β -lactam antibiotics:
Indole production as an indicator of resistance, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 22: 628 - 634 (1982)
59. JONES, R.N., Fuchs, P.C., Sommers, H.M., Gavan, T.L., Barry, A.L., Gerlach, E.H.:
Moxalactam (LY 127935) a new semisynthetic 1-oxa- β -lactam antibiotic with remarkable antimicrobial activity. In vitro comparison with cefamandole and tobramycin, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 17: 750 - 756 (1980)
60. JORGENSEN, J.H., Crawford, S.A., Alexander, G.A.:
Comparison of moxalactam (LY 127935) and cefotaxim, against anaerobic bacteria, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 17: 901 - 904 (1980)
61. JULES, K., Neu, Harold C.:
Antibacterial activity and β -lactamase stability of temocillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 21: 453 - 460 (1982)
62. KAMMER, R.B.: Moxalactam: Clinical summary of efficacy and safety, *Reviews of Infectious Diseases* 4: 712 - 719 (1982)
63. KAMMER, R.B.: Correspondence, *Journal of Infectious Diseases* 147: 172 (1983)
64. KANELAKOPOULOU, K., Tsagarakis, I., Giamarellou, H., Papanthanassiou, V., Daikos, G.K.:
Pharmacokinetic Studies with Moxalactam, 12th International Congress of Chemotherapy, Florence, Abstract Nr. 1053 (1981)
65. KAPLAN, S.L., Mason, E.O., Garcia, H., Kvernland, S.J., Loiselle, E.M., Anderson, D.C., Mintz, A.A., Feigin, R.D.:
Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of moxalactam in children with bacterial meningitis, *Journal of Pediatrics* 98: 152 - 157 (1981)
66. KEMMERICH, B., Lode, H., Belmega, G., Jendroschek, T., Borner, K., Koeppe, P.:
Comparative pharmacokinetics of cefoperazone, cefotaxime and moxalactam, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 23: 429 - 434 (1983)

67. KEYSERLING, H., Feldmann, W.E., Moffitt, S., Manning, N., Hollins, M.:
Clinical and pharmacokinetic evaluation of parenteral moxalactam in infants and children, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 21: 898 - 901 (1982)
68. KLOTZ, U.: *Klinische Pharmakokinetik*, Gustav Fischer Verlag Stuttgart: 12 ff (1978)
69. KOMATSU, Y., Nishikawa, T.:
Moxalactam (6059 S), a new 1-oxa- β -lactam: Binding affinity for penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K-12, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 17: 316 - 321 (1980)
70. KONNO, K., Oizumi, K., Watanabe, A., et al.:
Comparative test of the effectiveness of 6059 S and cefazolin on respiratory tract infection by double blind method, *Chemotherapy* 30: 26 - 60 (1982)
71. KUMAZAWA, J.: Clinical studies of moxalactam in complicated urinary tract infections, *Reviews of Infectious Diseases* 4: 692 - 695 (1982)
72. KURIHARA, J., Matsumoto, K., Uzuka, Y., Shishido, H., Nagatzke, T., Yamada, H., Yoshida, T., Oguma, T., Kumura, Y., Tochino, Y.: Human pharmacokinetics of 6059 S; in Nelson and Grassi (Eds) *Current Chemotherapy and Infectious Disease*: 110 - 111 (1980)
73. KURTZ, T.O., Winston, D.J., Martin, W.J., Young, L.S., Hewitt, W.L.: Comparative in vitro activity of moxalactam (LY 127935), other beta-lactam antibiotics, and aminoglycosides, *Current Microbiology* 4: 21 - 26 (1980)
74. LANDESMANN, S.H., Corrado, M.L., Cherubin, C.C., Gombert, M., Cleri, D.: Diffusion of a new beta-lactam (LY 127935) into cerebrospinal fluid, Implications für therapy of gramnegative bacillary meningitis, *American Journal of Medicine* 69: 92 - 98 (1980)
75. LANG, S.D.R., Edwards, D.J., Durack, D.T.:
Comparison of cefoperazone, cefotaxime and moxalactam (LY 127935) against aerobic Gram-negative bacilli, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 17: 488 - 493 (1980)
76. LATIF, R., Thisumoorathi, M.C., Buckley, J.A., Kobos, D.M., Kauffmann, R.E., Dajani, A.S.:
Pharmacokinetic and clinical evaluation of moxalactam in infants and children *Developmental Pharmacology and Therapeutics* 3: 222 - 231 (1981)

77. LEA, A.S., Sudan, A.W., Wood, B.A., Gentry, L.O.:
Randomized comparative study of moxalactam and
cefazolin in the treatment of acute urinary tract
infections in adults, *Antimicrobial Agents and
Chemotherapy* 22: 32 - 35 (1982)
78. LEROY, A., Humbert, G., Fillastre, J.P.:
Pharmacokinetics of moxalactam in subjects with
normal and impaired renal function, *Antimicrobial
Agents and Chemotherapy* 19: 965 - 971 (1981)
79. LIEHR, H., Grün, M.: Endotoxine und RES Funktion in der Patho-
genese von Lebererkrankungen, *Internist* 17:
122 ff. (1976)
80. LIEHR, H., Grün, M., Brunswig, D., Sautter, Th.:
Endotoxine bei Lebercirrhosen, *Gastroenterologie* 14:
2 ff. (1976)
81. LILLY RESEARCH LABORATORIES, Data on file
82. LING, J., Chau, P.Y., Lang Y.K., Ng. W.S.:
Susceptibility of blood isolates to various anti-
biotics, in particular to cephalosporins,, *Journal
of Antimicrobial Chemotherapy* 11: 473 - 480 (1983)
83. LIVINGSTON, W.K., Elliott, A.M., Dismukes, W.E., Avent, C.K.,
Cobbs, C.G.:
Clinical evaluation of moxalactam, *Antimicrobial
Agents and Chemotherapy* 20: 88 - 97 (1981)
84. LODE, H., Kemmerich, B., Koeppe, P., Belmega, G., Jendroschek, T.:
Pharmacokinetics of moxalactam, 12 th International
Congress of Chemotherapy, Florence, Abstract Nr. 226
(1981)
85. LOUIE, M.H., Meyer, R.D., Pasiecznik, K.A.:
In vitro susceptibility of cephalothin-resistant
Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* to a
one-oxa cephalosporin (LY 127935 or moxalactam),
amikacin and selected cephalosporins, *Current Micro-
biology* 3: 301 - 304 (1980)
86. LOUVOIS, J.: *Selected Topics in Clinical Bacteriology*, Verlag
Bailliere Tindall, London: 21 ff. (1976)
87. LUFT, F.C., Aronoff, G.R., Evan, A.P., Connors, B.A., Blase,
D.K., Gattone, V.H.: Effects of moxalactam and cefo-
taxim on rabbit renal tissue, *Antimicrobial Agents
and Chemotherapy* 21: 830 - 835 (1982)

88. LÜTHY, R., Wise, R., Bonetti, A., Blaser, J.:
Comparative multiple dose pharmacokinetics of cefotaxim and moxalactam (LY 127935), 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, Abstract Nr. 239, (1980)
89. LÜTHY, R., Blaser, J., Bonetti, A., Simmen, H., Wise, R., Siegenthaler, W.:
Comparative multiple-dose pharmacokinetics of cefotaxime, moxalactam and ceftazidime, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 20: 567 - 575 (1981)
90. LYNCH, J.M., et al.: Pharmacokinetic and Therapeutic Efficacy Studies on a New B-Lactam Antibiotic, LY 127935, 80th Annual Meeting of the American Society for Microbiology, Miami Beach, Florida, Abstract Nr. 2, (1980)
91. MACHKA, K., Franz, J., Braveny, I.:
In vitro Eigenschaften von Moxalactam (LY 127935), Infection 8: 202 (1980)
92. McKEE, K.T., Wright, P.F., Gregg, C.R., Stratton, C.W.:
Initial evaluation of kinetics and efficacy of moxalactam (LY 127935) in neonatal systemic gram-negative bacterial disease, Current Therapeutic Research 28: 603 - 610 (1980)
93. McLENNAN, F.M., et al.:
Severe depletion of vitamin - K - dependent clotting factors during postoperative latamoxef therapy, Lancet 1: 1215 (1983)
94. MALOTTKE, R.: Bacteriological investigations with a new semi-synthetic oxa-beta-lactam antibiotic LY 127935, Infection 8: 43 - 45 (1980)
95. MARRIE, T.J., Haldane, E.V., Svantet, C.A., Kerr, E.A.:
Susceptibility of anaerobic bacteria to nine antimicrobial agents and demonstration of decreased susceptibility of Clostridium perfringens to penicillin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 19: 51 - 55 (1981)
96. MARIER, R.L., Faro, S., Sanders, C.V., Williams W., Derks, F., Janney, A. Aldridge, K.:
Moxalactam in the therapy of serious infections, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 21: 650 - 654 (1982)
98. MARTIN, W.J., Spittel, J.A., Morlock, C.G., Baggenston, A.A.:
Severe liver disease complicated by bacteremia due to gram-negative bacilli, Arch. intern. Med. 98: 8 (1956)

99. MATHISEN, G., E., Meyer, R.D., Thompson, J.M., Finegold, S.M.:
Clinical evaluation of moxalactam, Antimicrobial
Agents and Chemotherapy 21: 780 - 786 (1982)
100. MARTINEZ-BELTRAN, J., Ledesma, M.A., Loza, E., Bouza, E.,
Bequero, F.:
In vitro activity of the new cephalosporins HR-756,
LY 127935, an T-1551:
In Nelson and Grassi (Eds) Current Chemotherapy and
Infectious Disease: 91 - 93 (1980)
101. MARTINEZ, O.V., Levi, J.U., Livingstone, A. et al.:
Biliary excretion of moxalactam, Antimicrobial
Agents and Chemotherapy 20: 231 - 234 (1981)
102. MEYER, R.D., Mathisen, G.E., Thompson, J.M., Finegold, S.M.:
Moxalactam therapy of serious bacterial infections,
12th International Congress of Chemotherapy, Florence,
Abstract Nr. 1143 (1981)
103. MEYERS, B.R., Hirshman, S.Z., Giron, J., Srulovitch, E.S.:
Pharmacokinetic studies of single and multiple doses
of moxalactam (Moxam) in normal volunteers, Clinical
Trials Journal 19: 63 ff (1982)
104. MINER, D.J., Coleman, D.L., Shepherd, A.M., Hardin, T.C.:
Determination of moxalactam in human body fluids by
liquid chromatographic and microbiological methods,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 20: 252 - 257,
(1981)
105. MOGABGAB, W.J., Haddad, R.J., Longenecker, S.L., Buchana, T.C.,
Johnston, R., Macey, T.I., Bernard, T., Floyd, I.:
Third-generation beta-lactam antibiotics for treat-
ment of orthopedic infections, Clinical Therapeutics
15: 21 - 43 (1982)
106. MOTOMURA, R., Nakanishi, K., Teramoto, C., Ichinose, Y.,
Nishimura, Y., Yamabe, T.:
Basic and clinical studies on 6059 S in the field
of obstetrics and gynecology, Chemotherapy 28: 953 -
965 (1980)
107. MOELLERING, R.C.: Enterococcal infections in patients treated
with moxalactam, Reviews of Infectious Diseases 4:
708 - 711 (1982)
108. MURPHY, T.F., Barza, M.:
Clinical experience with moxalactam in the treatment
of pseudomonal and nonpseudomonal infections, Anti-
microbial Agents and Chemotherapy 21: 568 - 574 (1982)

109. MÜLLER, O., Fabricius, K., Rueckert, U.:
Untersuchungen zur Excretion von Moxalactam in
menschlicher Galle und seiner Aktivität in Galle,
Krankenhausarzt 54: 474 - 482 (1981)
110. NABER, M., Esser, J.: Anaerobierinfektionen: Diagnostik und
Therapie, Diagnostik & Intensivtherapie 6: 401 - 404
(1981)
111. NAHATA, M.C.: Clinical studies on 6059 S in the field of
pediatrics, Japanese Journal of Antibiotics 34:
551 - 557 (1981)
112. NAHATA, M.C., Durrell, D.C., Barson, W.J.:
Moxalactam epimer kinetics in children, Clinical
Pharmacology and Therapeutics 31: 528 (1982)
113. NAKAMURA, T., Hashimoto, I., Sawade, Y., Mikami, J., Bekki,
E., Hirasawa, S., Abe, H., Katoh, H., Matsuda, S.:
Clinical pharmacokinetics of 6059 S in infected
tissues following intramuscular administration,
Chemotherapy 28: 263 - 273 (1980)
114. NAUMANN, P.: Antibiotika-Blutspiegel und Resistenzbestimmung,
Antibiotic. Chemother. 10: 1 - 93 (1962)
115. NEU, H.C., Aswapokee, N., Fu, K.P., Aswapokee, P.:
Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalo-
sporin compared with that of other β -lactam com-
pounds, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 16:
141 - 149 (1979)
116. NEU, H.C., Prince, A.S.:
Interaction between moxalactam and alcohol, Lancet
I: 1422 (1980)
117. NEU, H.C.: Factors that affect the in-vitro activity of cepha-
losporin antibiotics, Journal of Antimicrobial Chemo-
therapy 10: 11 - 23 (1982)
118. NEU, Harold C., Labthavikul, P.:
In vitro activity and β -lactamase-stability of cef-
menoxim, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 22:
316 - 322 (1982)
119. NEU, H.C.: The new β -lactamase stable cephalosporins, Annals
of Internal Medicine 97: 408 - 419 (1982)
120. NEUMAYR, A.: Häodynamik der Leber beim Gesunden und bei por-
talen Hypertension und ihre Bedeutung für die Klinik,
Internistische Welt 1: 16 - 25 (1983)

121. NEWTON, G.G.F., Abraham, E.P.:
Cephalosporin C., new antibiotic containing sulfa
and D-alpha-amino-dipic acid, *Nature* 175: 548 - 549
(1955)
122. NISHIDA, M., Shigi, Y.: The Role of Permeability and Affinity
for Penicillin-Binding Proteins in the Antibacterial
Activity of the Third-Generation Cephalosporins, Pro-
ceedings of the Cephalosporins Symposium of the Ameri-
can College of Clinical Pharmacology, Symposia on
Frontiers of Pharmacology, Volume I: 65 - 81, Edited
by Harold C. Neu, Philadelphia, 1982
123. NOLAN, J.P.: The role of endotoxin in liver injury, *Gastro-
enterology* 69: 1346 - 1349 (1975)
124. NOLAN, J.P., Ali, M.V.:
Endotoxaemia in liver disease, *Lancet* I: 999 (1974)
125. NONOSHITA, Y., Yoshida, M., Menjo, M.:
Concentration of serum, bile and gallbladder tissue,
and clinical effect of 6059 S, *Chemotherapy* 28:
627 - 635 (1980)
126. PAKTER, R.L., Russell, T.R., Mielke, C.Y., West, D.:
Coagulopathy associated with the use of moxalactam,
Journal of the American Medical Association 248:
1100 (1982)
127. PANWALKER, A.P., Rosenfeld, H.:
Hemorrhage, diarrhea, and superinfection associated
with the use of moxalactam, *Journal of Infectious
Diseases* 147: 171 - 172 (1983)
128. PARSONS, J.N., Romano, J.M., Levison, M.E.:
Pharmacology of a new 1-oxa- β -lactam (LY 127935) in
normal volunteers, *Antimicrobial Agents and Chemo-
therapy* 17: 226 - 228 (1980)
129. PERKINS, Robert L., Plouffe, J.F., Fass, R.J., Prior, R.B.,
Bernstein, B., DeSante K.A.:
Moxalactam Plasma-Urine Kinetics and Antibacterial
Activity After Single Intramuscular or Intravenous
Doses, 12th International Congress of Chemotherapy,
Florence, Abstract Nr. 1054 (1981)
130. PETERSON, L.R., Bean, B., Fasching, C.E., Korchik, W.P.,
Gerding, D.N.:
Pharmacokinetics, protein binding, and predicted
extravascular distribution of moxalactam in normal
and renal failure subjects, *Antimicrobial Agents
and Chemotherapy* 20: 378 - 381 (1981)

131. PHILIPS, I., Warren C., Shannon, K., King, A., Hanslo, D.:
Ceftazidime: In vitro antibacterial activity and susceptibility to β -lactamases compared with that of cefotaxime, moxalactam and other β -lactam antibiotics, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 8: 23 - 31 (1981)
132. POLK, R.E., Smith, J.E., Ducey, K., Lower, R.R.:
Penetration of moxalactam and cefazolin into atrial appendage after simultaneous intramuscular or intravenous administration, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 22: 201 - 203 (1982)
133. RAFF, M.J., Summersgill, J.T., Barnwell, P.A.:
Comparative in vitro evaluation of moxalactam against recent clinical isolates, *Current Therapeutic Research* 30: 277 - 291 (1981)
134. RAMIREZ-RONDA, C.H., Nevarez, M., Saavedra, S., Bermudez, R.H.:
Comparative in vitro activity of moxalactam and cefotaxime against isolates from blood culture, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 7: 629 - 635 (1981)
135. REED, M.D., Bertino J.S., Aronoff, S.C., Myers, C.M., Speck, W.T., Blumer, J.L.:
Pharmacokinetics of moxalactam in children, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 31: 262 (1982)
136. REEVES, D.S., Holt, H.A., Bywater, M.J.:
Comparative activity in vitro of ceftazidime and nine other antibacterial agents, *Infection* 11: 3 - 11 (1983)
137. RITSCHER, W.A.: *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, Second Edition 1980, Drug Intelligence Publications, INC., Hamilton, IL 62341, 230 - 246
138. RODRIGUEZ, J., Fuxench-Chiesa, Z., Ramirez-Ronda, C.H., Kouri Y., Cuevas, R., Nevarez, M., Perez, M.:
In vitro susceptibility of 50 non- β -lactamase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains to 12 antimicrobial agents, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 23: 242 - 244 (1983)
139. ROLFE, R.D., Finegold, S.M.:
Comparative in vitro activity of ceftriaxone against anaerobic bacteria, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 22: 338 - 341 (1982)
140. ROMAGNOLI, M.F., Flynn, K., Siber, G.R., Goldmans, D.A.:
Moxalactam pharmacokinetics in children, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 22: 47 - 50 (1982)

141. ROSIN, H., Hagedorn, H.-J., Köhler, M., Thomas, L.:
Agardiffusionsmethode, *Infection* 5: 51 - 54 (1977)
142. SAITO, A., Yasumichi, K., Ishikawa, K., Uemura, H., Odagaki, E.,
Shinohara, M., Tomizawa, M., Nakayama, I., Kinoshita,
Y., Sata, K.:
Studies on 6059 S., *Chemotherapy* 28: 279 - 291 (1980)
143. SAITO, A.: Clinical evaluation of moxalactam in the treatment
of respiratory tract infections, hepatobiliary in-
fections, and septicemia, *Reviews of Infectious
Diseases* 4: 623 - 628 (1982)
144. SCRIBNER, R.K., Wedro, B.C., Weber, A.H., Marks, M.I.:
Activities of eight new β -lactam antibiotics and
seven antibiotic combinations against *Neisseria*
meningitidis, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*
21: 678 - 680
145. SHAH, P.M., Stanchowski, L., Stille, Wolfgang:
In vitro activity of 6059 S (LY 127935) compared
with those of cefotaxime and other β -lactam anti-
biotics, *Proceedings of the 11th ICC and the 19th
ICAAC, American Society of Microbiology*: 63 - 64
(1980)
146. SHEPHERD, A.M.M., Hardin, T.C., Ludden, T.M., Miner, D.J.:
Pharmacokinetics of a new β -lactam antibiotic,
moxalactam, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*
29: 283 (1981)
147. SHIMADA, J., Ueda, Y.:
Moxalactam-Absorption, excretion, distribution and
metabolism, *Reviews of Infectious Diseases* 4: 569 -
580 (1982)
148. SIMON, C., Stille, W.:
Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis, F.K.
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 20 - 24
(1982)
149. SMITH, R.P., Wilbur, H., Sutphen, N.T., Baltch, A.L.:
Moxalactam Concentrations in Human Prostatic Tissue,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 24: 15 - 17
(1983)
150. SNEPAR, R., Proporad, G., Romano, J., Levison, M.E.:
In vitro activity, efficacy and pharmacology of
moxalactam, a new β -lactam antibiotic, *Antimicro-
bial Agents and Chemotherapy* 20: 642 - 647 (1981)

151. SRINIVASAN, S., Fu, K.P., Neu, H.C.:
Pharmacokinetics of moxalactam and cefazolin compared
in normal volunteers, *Antimicrobial Agents and Chemo-
therapy* 19: 302 - 305 (1981)
152. SCHAAD, U.B., McCracken, G.H.Jr., Threlkeld, N., Thomas, M.L.:
Clinical evaluation of a new broad-spectrum oxa-beta-
lactam antibiotic, moxalactam, in neonates and infants,
Journal of Pediatrics 98: 129 - 136 (1981)
153. SCHELD, W.M., Spyker, D.A., Donoitz, G.R., Bolton, W.K., Sande,
M.A.: Moxalactam and cefazolin:
Comparative pharmacokinetics in normal subjects, *An-
timicrobial Agents and Chemotherapy* 19: 613 - 619
(1981)
154. SCHENTAG, J.J., Wels, P.B., Reitberg, D.P., Walczak, P.,
Hawkins Van Tyle, J., Lascola, R.J.: A randomised
clinical trial of moxalactam alone versus tobra-
mycin plus clindamycin in abdominal sepsis, *Annals
of Surgery* 198: 35 - 41 (1983)
155. SCHWIGON, C.D., Barckow, D.:
Blutgerinnungsstörungen unter Cefoperazon und Lamoxactam,
Diagnostik & Intensivtherapie 7: 221 - 225 (1982)
156. STAMBOUGH, J.E., McAdams, J.:
The efficacy and safety of moxalactam in the treat-
ment of acute bacterial infections in immuno-
suppressed patients with cancer, *Current Therapeutic
Research* 31: 864 - 871 (1982)
157. STANDIFORD, H.C., Drussano, G.L., McNamee, W.B., Tatem, B.,
Ryas, P.A., Schimpoff, S.C.:
Comparative pharmacokinetics of moxalactam, cefo-
perazone and cefotaxime in normal volunteers, *Reviews
of Infectious Diseases* 4: 585 - 594 (1982)
158. STILLE, W.: Klinischer Einsatz neuer Cephalosporine bei schweren
Infektionen in der inneren Medizin, *Beilage zur Wiener
klin. Wochenschrift*, Heft 16: 18 - 20 (1983)
159. STROM, P.R., Stone, H.H., Fabian, T.C.:
Moxalactam versus gentamycin-clindamycin for the treat-
ment of infections within the abdominal cavity, *Cont.
Surgery* 20: 39 - 42 (1982)
160. TAKATA, N., Ogawa, M., Kosaki, G., Suginaka, H.:
Effect of 6059 S, a novel oxacepham, on cross-linking
reaction of peptidoglykan biosynthesis in *Escherichia
coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*,
Archives of Microbiology 130: 90 - 91 (1981)

161. THALER, H.: Ätiologie und Pathogenese der Leberzirrhosen,
Dtsch. Med. J., 19: 369 (1968)
162. THANDRAMAGA, T.B., Van Hecken, A., Mullie, A., Verbesselt, P.J.
DeSchepper, P.J., Verbist, L.:
Comparative pharmacokinetics of ceftazidime and moxalactam, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 22:
237 - 241 (1982)
163. TOFTE, R.W.: Antibiotic-associated colitis during moxalactam
therapy, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 7:
445 - 449 (1981)
164. TRAGER, G.M., White, G.W., Zimelis, V.M., Bryk, D.A., Panwalker,
A.P.: In vitro comparison of three new cephalosporins:
LY: 127935, cefotaxime and cefoperazone. Chemotherapy
(Basel) 27: 34 - 38 (1981)
165. TURNIDGE; John D., Craig, William A.:
B-lactam pharmacology in liver disease, Journal of
the American Medical Association 249: 69 - 71 (1983)
166. UWAYDAH, M., Tannir, N., Kantarjian, H., Osseiran, M., Bala, F.:
Moxalactam therapy of bacterial meningitis in adults,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 23: 289 - 292
(1983)
167. VARGHESE, M., Khan, A.J., Quaye, G., Patel, U.I., Kumar, K. and
Evans, H.E.:
Clinical and pharmacokinetic evaluation of moxalactam
in infants and children, Chemotherapy 28: 417 - 420
(1982)
168. VERBIST, L.: Antibacterial activity of moxalactam (LY 127935)
compared with cefotaxime and other B-lactam anti-
biotics against clinical isolates of Enterobac-
teriaceae and non-fementers, Arzneimittel-Forschung/
Drug Research 31: 982 - 986 (1981)
169. VERBIST, L.: Comparison of in vitro activities of eight B-lacta-
mase stable cephalosporins against B-lactamase-producing
gram-negative bacilli, Antimicrobial Agents and Chemo-
therapy 19: 407 - 413 (1981)
170. WASILAUSKAS, G.L: Comparative in vitro activity of 5 cephalo-
sporins with other antibiotics tested against 887
recent clinical isolates, Chemotherapy 27: 416 -
422 (1981)
171. WATANAKUNAKORN, Ch., Glotzbecker, C.:
In vitro studies of a novel B-lactam antibiotic, LY
127935, Current Therapeutic Research, Vol. 27, No.
2, 287 - 292 (1980)

172. WEITEKAMP, M.R., Aber, R.C.:
Prolonged bleeding times and bleeding diathesis associated with moxalactam administration, Journal of the American Medical Association 249: 69 - 71 (1983)
173. WERNER, H., Krasemann, C.:
In-vitro Aktivität des Oxa-Beta-Lactam LY 127935 gegenüber *Bacteroides fragilis* und anderen anaeroben gram-negativen Stäbchen, Infection 8: 342 - 346 (1980)
174. WHITE, C.O.: HPLC in clinical microbiology laboratories, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 8: 1 - 4 (1981)
175. WILLIAMS, R.J., Williams, J.D.:
Activity of three cephalosporins and an oxa- β -lactam compound against *Pseudomonas aeruginosa*, in Nelson and Grassi (Eds.), Current Chemotherapy and Infectious Disease: 87 - 89 (American Society for Microbiology, Washinton) 1980
176. WILKINSON, S.P., Gazzard, B.G., Arroyo, V., Moodle, H. Williams, R.:
Relation of renal impairment and haemorrhagic diathesis to endotoxaemia in fulminant hepatic failure, Lancet I: 21 (1974)
177. WINSTON, D.J., Busuttill, R.W., Kurtz, T.O., Young, L.S.:
Moxalactam therapy für bacterial infectious, Archives of Internal Medicine (4): 1607 - 1612 (1981)
178. WISE, R., Andrews, J.M., Bedford, K.A.: LY 127935, a novel oxa- β -lactam:
An in vitro comparison with other β -lactam antibiotics, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 16: 343 - 345 (1979)
179. WISE, R., Baker, S., Wright, N., Livingston, R.:
The pharmacokinetics of LY127935, a broad spectrum oxa-beta-lactam, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 6: 319 - 322 (1980)
180. WISE, R., Baker, S., Livingstone, R.:
Comparison of cefotaxime and moxalactam pharmacokinetics and tissue levels, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 18: 369 - 371 (1980)
181. WISE, R.: Epimers of moxalactam: In vitro comparison of activity and stability, Antimicrobial Agents and Therapy 20: 30 - 32 (1981)

182. WISE, R., Wright, N., Wills, P.J.:
Activity, stability and pharmacology of the epimers
of moxalactam, Reviews of the Infectious Diseases:
564 - 568 (1982)
183. WITTMANN, D.H.: Studies on the penetration of moxalactam into
peritoneal fluid and its relevance for the treatment
of intraabdominal infections, 20th Interscience Con-
ference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy,
New Orleans, Louisiana, Sept. 22-24, Abstract No. 247
(1980)
184. WITTMANN, D.H., Freitag, V., Welter, J.:
Infektionen in der Abdominalchirurgie: Behandlungser-
gebnisse mit Moxalactam, Infection 9: 191 - 196 (1981)
185. WITTMANN, D.H., Schassan, H.-H.:
Distribution of moxalactam in serum, bone, tissue fluid,
and peritoneal fluid, Reviews of Infectious Diseases 4:
610 - 616 (1982)
186. WOOLFREY, B.F., Fox, J.M.K., Quall, C.O.:
Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to cefoperazone,
cefotaxim and moxalactam, with special reference to
isolates resistant to aminoglycosides, carbenicillin
and ticarcillin, Journal of Antimicrobial Chemotherapy
8: 205 - 211 (1981)
187. YAMADA, H., Ichihashi, T., Hirano, K., Kinoshita, H.: Plasma
protein binding and urinary excretion of R (-) and
S (-) epimers of an arylmalonylamino-1-oxacepham,
Journal of Pharmaceutical Sciences 70: 251 - 262
(1981)
188. YAMASHITA, N., Sunakawa, K., Hara, H., Nanri, S., Morikawa, Y,
Akita, H., Hotta, M., Tojo, J., Achihashi, Y., Hirose,
M.: Basic and clinical examinations of 6059 - S in
pediatrics, Japanese Journal of Antibiotics 34:
576 - 586 (1981)
189. YOGEV, R., Schreiber, M., Gardner, S., Shulman, S.T.:
Moxalactam in the treatment of pediatric infections,
American Journal of Diseases of Children 136:
836 - 839 (1982)
190. YOKOTA, T., Sekiguchi, R., Azuma, E.:
6059 - S, its stability and affinity to various
 β -lactamases and the affinity of penicillin-binding
proteins of *Escherichia coli*, Chemotherapy (Tokyo)
28: 28 - 34 (1980)

191. YOSHIDA, T., Matsuura, S., Mayama, M., Kameda, Y, Kuwahara, S:
Moxalactam (6059 S), a novel 1-oxa- β -lactam with an
expanded antibacterial spectrum:
Laboratory evaluation, Antimicrobial Agents and
Chemotherapy 17: 302 - 312 (1980)
192. YU, V.L., Vickers, R.M., Zuravleff, J.J.:
Comparative susceptibilities of *Pseudomonas aeru-*
ginosa to 1-oxa-cephalosporin (LY 127935) an eight
other antipseudomonal antimicrobial agents (old and
new), Antimicrobial Agents and Chemotherapy 17:
96 - 98 (1980)
193. YU, Pauline, K.W., Washington II. John A.:
Bactericidal activities of new β -lactam antibiotic
against *Bacteroides fragilis*, Antimicrobial Agents
and Chemotherapy 24: 1 - 4 (1983)

L e b e n s l a u f

I. Persönliche Daten

Name	Karl-Heinz Henze
Eltern	Hubert Henze Anna Henze geb. Strahle
05. 11. 1941	geboren in Weilbach /Taunus
30. 03. 1966	Eheschließung mit Mechthild Böning
16. 05. 1967	Geburt einer Tochter

II. Ausbildung

1948 - 1956	Grundschule in Immingerode, Landkreis Duderstadt
1956 - 1958	Zweij. staatl. Handelsschule in Duderstadt
1958 - 1961	Verwaltungslehre und Verwaltungs- angestellter beim Landkreis Duderstadt
1961 - 1963	Grundwehrdienst und Soldat auf Zeit bei der Bundeswehr, Entlassung als Leutnant der Reserve
1963 - 1967	Höhere Fachschule für Sozialarbeit im Pestalozzi-Fröbel-Haus in Berlin, staatliche Anerkennung als Sozialarbeiter
1967 - 1971	Sozialarbeiter in der Justizvollzugsanstalt Berlin-Tegel
1971 - 1977	Medizinstudium an der Freien Universität Berlin
1977 - 1978	Medizinalassistent in verschiedenen Berliner Krankenhäusern
01. 04. 1978	Approbation als Arzt

1978 - 1981	Wissenschaftlicher Assistent im Reanimationszentrum des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin
1981 - 1982	Stationsarzt auf der Inneren Abteilung des Hildgard-Krankenhauses in Berlin
1982 - 1983	Stationsarzt auf der Inneren Abteilung des Paulinen-Krankenhauses, Berlin
01. 03. 1983	Stationsarzt auf der Inneren Abteilung des Behring-Krankenhauses, Berlin-Zehlendorf, Leitung Prof. Dr. med. D. Lerche
30. 11. 1983	Anerkennung als Internist

Danksagung

Das Thema der vorliegenden Arbeit wurde mir von Frau Professor Dr. med. Meta Alexander freundlicherweise überlassen, wofür ich mich an dieser Stelle bedanke.

Für die jederzeit gewährte Hilfe und Unterstützung danke ich ganz herzlich Herrn Dr. med. O. Brückner.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. med. F. Martens, der die pharmakokinetischen Berechnungen durchführte.

Mein Dank gilt auch meiner Ehefrau, Mechthild Henze, die die schriftliche Fertigstellung dieser Arbeit durchgeführt hat.

